

# 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド

## 令和4年度改訂版

自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド  
改訂版作成のためのワーキンググループ

### (責任者)

張替 秀郎 東北大学血液内科学

### (メンバー)

和田 秀穂 川崎医科大学血液内科学  
西村 純一 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学  
高森 弘之 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学  
川本 晋一郎 神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部  
宮川 義隆 埼玉医科大学 医学部 血液内科  
池添 隆之 福島県立医科大学 血液内科学講座  
菅野 仁 東京女子医科大学医学部医学科 輸血・細胞プロセッシング科  
服部 幸夫 山口大学 大学院医学系研究科病態検査学分野  
山城 安啓 山口大学 大学院医学系研究科病態検査学分野  
大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
植田 康敬 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

研究代表者 三谷絹子

令和5年(2023年)3月

## 目次

1. 緒言	5	5. 病因	15
1) はじめに	5	6. 病態と溶血	16
2. 定義・疾患概念	5	1) 温式抗体による溶血	16
3. 診断基準と病型分類	5	2) 冷式抗体による溶血	18
1) 診断基準の適用の実際	7	(1) 寒冷凝集素症（原発性と続発性）	18
(1) 病型分類	7	a. 原発性 CAD（CAD）	19
(2) クームス試験（抗グロブリン試験）	8	b. 続発性 CAD（cold agglutini syndrome: CAS）	20
(3) 混合型の病型	9	(2) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PCH）	21
(4) 健常者のクームス試験陽性	9	3) 混合型	21
(5) 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート（図1） <sup>15)</sup>	9	7. 臨床像	21
(6) 続発性 AIHA <sup>19)</sup>	11	1) 症状と所見	21
a. 全身性エリテマトーデス（SLE）	11	(1) 温式 AIHA	21
b. リンパ増殖性疾患	11	(2) 寒冷凝集素症（CAD と CAS）	22
c. 後天性免疫不全症候群（AIDS）	11	(3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）	22
d. 低ガンマグロブリン血症	11	8. 検査所見	23
e. 胸腺腫・赤芽球癆	11	1) 血液所見	23
f. 骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）	11	(1) 温式 AIHA	23
g. 卵巣腫瘍とその他の固形癌	11	(2) クームス陰性 AIHA	24
h. 妊娠に伴う AIHA	12	(3) 寒冷凝集素症（CAD）	25
i. 骨髄移植・腎移植	12	(4) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）	26
j. 薬剤	12	2) 骨髄所見	27
k. 輸血	13	3) 血液生化学所見	27
2) 重症度分類	13		
4. 疫学	13		

4) 免疫血清学所見.....	28	1) 温式 AIHA .....	38
<b>9. 治療.....</b>	<b>28</b>	(1)小児例の臨床経過.....	38
1) 治療計画の概要.....	28	(2)成人例の臨床経過.....	38
2) 温式抗体による AIHA の治療 .....	28	2) 寒冷凝集素症 (CAD) .....	40
(1) 一次治療 .....	28	3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) ...	40
a. 初期治療 (寛解導入療法) .....	29	4) 温式 AIHA でのクームス試験の陰性化...40	
b. 維持療法.....	30	<b>11. 長期予後と自然歴.....</b>	<b>41</b>
(2) ステロイド不応・不耐時の二次治療 ..30		<b>12. 今後の課題と将来展望 .....</b>	<b>43</b>
a. マウス/ヒトキメラ抗 CD20 モノクロー		1) 病態論・病因論.....	43
ナル抗体 (リツキシマブ) .....	31	2) 新たな治療法の確立.....	44
b. 脾摘 .....	31	<b>13. Clinical Questions .....</b>	<b>57</b>
c. 免疫抑制薬.....	32	自己免疫性溶血性貧血の診断フローチャート	
3) 冷式抗体による AIHA の治療 .....	33	.....	59
(1)CAD(原発性と続発性)一般的な治療...33		温式 AIHA の治療計画のフローチャート.....	59
a. 寒冷回避.....	33	原発性寒冷凝集素症 (CAD) 治療のフローチ	
b. 副腎皮質ステロイド.....	33	ャート .....	60
c. 脾摘.....	34	<b>CQ1 自己免疫性溶血性貧血の鑑別はどのよう</b>	
d. CAS における原病治療.....	34	<b>に進めるか .....</b>	<b>61</b>
(2)CAD に対する薬物治療 .....	34	<b>CQ2 直接クームス陰性 AIHA の診断はどの</b>	
a. スチムリマブ .....	34	<b>ように進めるか .....</b>	<b>63</b>
b. リツキシマブ単独療法.....	35	<b>CQ3 寒冷凝集素症 (CAD) の診断はどのよ</b>	
c. リツキシマブ+ベンダムスチン療法 .35		<b>うに進めるか.....</b>	<b>64</b>
d. リツキシマブ+フルダラビン療法.....	35	<b>CQ4 寒冷凝集素症 (CAD) と寒冷凝集素症</b>	
e. ボルテゾミブ単独療法 .....	35	<b>候群 (CAS) の違いは何か.....</b>	<b>65</b>
f. イブルチニブ単独療法.....	35	<b>CQ5 温式 AIHA の一次治療は何が推奨される</b>	
g. ダラツズマブ単独療法.....	36	<b>か.....</b>	<b>68</b>
(3) PCH の治療.....	36		
4) 支持療法としての輸血療法 .....	36		
<b>10. 臨床経過 .....</b>	<b>38</b>		

CQ6 温式 AIHA の二次治療は何が推奨される  
か ..... 70

CQ7 支持療法として輸血療法は有効か ..... 73

CQ8 CAD に対して寒冷回避は有効か ..... 75

CQ9 CAD に対してどの薬剤が推奨されるか  
..... 77

CQ10 CAD に対して副腎皮質ステロイドは有  
効か ..... 79

## 1. 緒言

### 1) はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia:AIHA) は溶血性貧血の一病型として、昭和 49 年度に三輪史朗班長のもとで特定疾患の調査研究対象として取り上げられた。以降、特発性造血障害班において本疾患の調査研究が継続されている。この間、病態や疫学についての理解は深まり、診断についても確立されてきているが、依然として温式 AIHA に対する治療については副腎皮質ステロイドが中心であり、適応となる薬剤は極めて限られている。

副腎皮質ステロイドは温式抗体による自己免疫性溶血性貧血に対して有効であるものの、長期投与となった場合の副作用は看過できず、また、副腎皮質ステロイドに対し不耐容もしくは難治例に対しての治療オプションはすべて適応外である。また、冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血 (寒冷凝集素症) に対する副腎皮質ステロイドの有効性は確立されていないため、保温のみがその治療法という実態があった。

しかしながら最近、寒冷凝集素症については、新たな治療薬が適応となり、またその疾患概念においても大きな展開が見られている。温式自己免疫性溶血性貧血についてもリツキシマブの有効性が確立し、海外では保険償還が認められるようになってきている。

今版の参照ガイドでは、これまで研究班が蓄積してきた病態・診断・治療についての知見を基本として情報をアップデートするとともに、CQ 方式を取り入れ診断・治療のエビデンスを整理することとした。

## 2. 定義・疾患概念

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果赤血球が破壊 (溶血) されて、赤血球寿命が著しく短縮することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である<sup>1-4)</sup>。自己抗体の出現につながる病因の詳細はいまだ不明の部分が多いが、抗原サイドと抗体産生サイドのいずれか、あるいは両者の変調を基盤とし、病態の成立には複数の要因がかかわり、したがって病因・病態発生上のみでなく、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な疾患群と理解される。抗赤血球自己抗体は、体温近くである 37°C、あるいは体温以下の低温条件で、自己赤血球と強く結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を起こす能力を持つ抗体である。AIHA は自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の種類、温度作動域、溶血の部位、好発年齢など様々な観点からみて異なる特徴を持つ病態を包含する。

## 3. 診断基準と病型分類

昭和 49 年度に「溶血性貧血診断の手引」が作成された<sup>5)</sup>。自己免疫性溶血性貧血はその一病型とし

て、クームス試験などによって確定診断することとされた。次いで平成 2 年度に、研究対象を後天性溶血性貧血に重点化することに伴って診断基準が改訂され、溶血性貧血の診断基準と自己免疫性溶血性貧血の診断基準を別に設定する方式が採用された<sup>6)</sup>。平成 16 年度に改訂された基準もそれに倣う形となっている。すなわち、まず溶血性貧血としての一般的基準を満たすことを確認し、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定する二段階の方式である。改訂された最新の溶血性貧血の診断基準と自己免疫性溶血性貧血の診断基準を表 1 と表 2 に示す。

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 (2022 年度改訂)

下記の 1 と 2 を満たし、3 を除外したもの。

1. 臨床所見

貧血と黄疸を認める。

2. 検査所見 以下 6 項目のうち 4 項目以上認める。

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)骨髄赤芽球増加

3. 鑑別疾患

巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血 (congenital dyserythropoietic anemia)、肝胆道疾患、体質性黄疸。

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 (2022 年度改訂)

A. 溶血性貧血 (※) の診断基準を満たす。

B. 検査所見

以下の 1 又は 2 を満たす。

1. 広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性である。

2. クームス試験陰性例では、赤血球結合 IgG 高値 (フローサイトメトリー (FCM) 法、RIA 法にて診断)。

FCM 法: カットオフ値 16 平均蛍光強度差、基準範囲: 5.5-16.0

RIA 法: カットオフ値 赤血球当たり 76.5 IgG 分子、基準範囲: 20-46

C. 病型分類

上記の診断のカテゴリーによって AIHA と診断するが、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°C) の 1) と、冷式 (4°C) の 2) 及び 3) に区分する。

1) 温式自己免疫性溶血性貧血 (温式 AIHA)

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、又は IgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体又は広スペクトル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 (CAD)

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。特異抗血清によ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 (PCH)

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素 (ドナート・ランドスタイナー (Donath-Landsteiner) 抗体) が検出される。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

D. 以下によって経過分類と病因分類を行うが、指定難病の対象となるのは、原則として慢性で特発性の AIHA を対象とする。

急性：推定発病又は診断から 6 か月までに治癒する。

慢性：推定発病又は診断から 6 か月以上遷延する。

特発性：基礎疾患を認めない。

続発性：先行又は随伴する基礎疾患を認める。

### E. 参考所見

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) 特発性温式 AIHA に特発性/免疫性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic/immune thrombocytopenic purpura: 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。

3) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と相関するとは限らず、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)。直接凝集試験 (寒冷凝集素症スクリーニング) が陰性の場合、病的意義のない寒冷凝集素とほぼ判断できる。

4) 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り、その時点で指定難病の対象からは外れる。

5) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広範囲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。

## 1) 診断基準の適用の実際

診断には、まず溶血性貧血であることを確認する必要がある。すなわち、貧血が溶血の亢進によること、併せて造血機能が代償性、反応性に亢進していることを確認する。端的にはヘモグロビンの異化亢進を示す一般検査所見と網赤血球増加を確認する。

### (1) 病型分類

自己免疫性溶血性貧血は伝統的に、自己抗体の免疫生物学的な性状によって、温式抗体によるものと、冷式抗体によるものに 2 大別される。温式抗体 (warm-type または warm-reacting autoantibody) による病型を慣習上、単に自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と呼ぶことが多い。広義の AIHA には冷式抗体による病型も含まれる。冷式抗体 (cold-type または cold-reacting autoantibody) による病型には、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) とがある<sup>1, 3, 7, 8)</sup>。温式抗体は体温付近で最大活性を示し、原則として IgG 抗体である。一方、冷式抗体は体温以下の低温で反応し、通常 4°C で最大活性を示す。IgM 寒冷凝集素と IgG 二相性溶血素 (Donath-Landsteiner 抗体) が代表的である。ときに温式抗体と冷式抗体の両者が検出されることがあり、混合型 (mixed type または mixed autoantibody type) と呼ばれる。

広義の AIHA は臨床的な観点から、有意な基礎疾患ないし随伴疾患があるか否かによって、続発性（二次性）と特発性（一次性、原発性）に、また臨床経過によって急性と慢性とに区分される。これらの病因分類や経過分類は人為的・便宜的な色彩を帯びているが、临床上は意義がある。病因区分では基礎疾患の“有意性”の根拠を何に求めるかが問題となる。AIHA が基礎/随伴疾患による免疫異常の一部あるいはその結果としてもたらされたと考えられる場合を続発性とする。基礎疾患には広範な病態があげられるが、頻度や臨床的重要度からみて、SLE、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患とリンパ免疫系疾患が代表的である。マイコプラズマや特定のウイルス感染の場合、卵巣腫瘍や一部の潰瘍性大腸炎に続発する場合などでは、基礎疾患の治癒や病変の切除とともに AIHA も消退し、臨床的な因果関係が認められる。SLE、関節リウマチ、甲状腺疾患、悪性貧血など自己免疫機序によると考えられる場合の多くは、因果関係というより両者はより広範な免疫異常のなかの組み合わせとして理解できる。AIHA が先行し、経過とともにほかの病態が顕性化するなど、時間関係が逆転することがある。慢性リンパ性白血病・悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、先天性免疫異常症（inborn errors of immunity: IEI）や後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome: AIDS）を含む免疫不全症などでは、免疫系の機能障害の結果として赤血球に対する自己免疫現象が出現したと理解できる。異常クローンの逸脱した性格の反映として単クローン性自己抗体が産生される場合もあり、因果関係の内容は多様である。しかし、慢性・急性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、さらに多くの癌腫、肉腫、一般的感染症などでは、AIHA の併発が有意な因果関係を持つのか偶発に過ぎないのか、議論の余地がある。妊娠に伴う AIHA は特発性とすることもある。薬剤誘発性のなかの自己抗体型は明らかに薬剤投与に続発するのだが、一般には区別して扱われる（「(6) 続発性 AIHA : j. 薬剤」を参照のこと）。

## (2) クームス試験（抗グロブリン試験）

広義の AIHA 診断には、広範囲抗血清（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試験が陽性であることを示すことが基本となる。温式 AIHA に限らず、冷式抗体による CAD や PCH においても直接クームス試験は陽性となる。冷式の 2 病型では特有な臨床所見のほかに、CAD では血清中の寒冷凝集素価の上昇があり、後者では Donath-Landsteiner 抗体が陽性である。薬剤誘発性免疫性溶血性貧血の多くや同種免疫性溶血性貧血でも直接クームス試験は陽性となるので、これらの除外が必要である。次いで、IgG と補体成分（C3）に対する特異抗血清を用いて直接クームス試験を行い、赤血球に結合している免疫成分を判定する。

検出される IgG のサブクラスを調べたオランダの成績では 746 例中、74%が IgG1 単独を示し最も多い結果であった<sup>9)</sup>。補体成分のみが検出されるときには、CAD や PCH との鑑別が必要と

なる。特に寒冷凝集素価の上昇が軽度であったり、正常範囲内のときには、低力価寒冷凝集素症を考慮し、後述のアルブミン法による温度作動域 (thermal amplitude) の検討も有用である。広範囲抗血清や抗補体血清でのみ直接クームス試験が陽性となるのは、ウイルス感染などに続発する急性一過性の場合に比較的多く、陰性化もしやすい傾向がある。IgG 抗体が結合していても少量のため通常法で検出されない可能性がある (クームス陰性 AIHA)。その際、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。現在市販されている広範囲抗血清は IgA、IgM の検出には不適であり陰性を示すことがある。

温式 AIHA 症例の過半数では間接クームス試験も陽性を示す。直接クームス試験は陰性で、間接クームス試験のみが陽性の場合、いわゆる同種免疫などによる不規則抗体であることが多く、この場合は同種抗原と反応する。

### (3) 混合型の病型

混合型 AIHA の診断基準は報告者によって異なる。Shulman ら<sup>10)</sup>は、赤血球に IgG と C3d が検出され、血清中の寒冷凝集素は 4°C が至適だが 37°C でも活性を示す広域性で、血清中の IgG 抗体は温式であるものと定義したところ、12/144 例 (8.3%) が条件を満たした。半数が特発性で、年齢は幅広く、副腎皮質ステロイド薬に高い感受性を示した。Kajii ら<sup>11)</sup>の報告では 3/67 例 (4.5%) が混合型で、3 例とも 60 歳以上でステロイド反応性に乏しく予後不良であった。研究班の調査成績でも寒冷凝集素価の上昇例は 50 歳以上に多く予後が劣っていた。また、37°C 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°C 以上でも検出される場合のみを混合型 AIHA の診断基準として厳密に適用すると 0.1% 以下の頻度であったとの報告もある<sup>12)</sup>。寒冷凝集素と温式自己抗体の病態への関与の割合で治療効果が異なるとも考えられる。

### (4) 健常者のクームス試験陽性

健常供血者で直接クームス試験が陽性のことがある。英国で 1/9,000 人<sup>13)</sup>、欧州で 1/13,000~14,000 人<sup>14)</sup>とされる。28/68 例では C3d のみが検出され、残り 37 例では IgG が検出された。IgG 陽性 32 例の追跡では 1 例のみがその後 AIHA を発症したが、ほかは不変のままであった。IgG 陽性の 20/22 例のサブクラスは IgG1 のみで、結合 IgG 分子数は 110~950/赤血球であり、残り 2 例は IgG4 であった<sup>14)</sup>。

### (5) 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート (図 1)<sup>15)</sup>。

血液検査や臨床症状から溶血性貧血を疑った場合は、広範囲直接クームス試験を行い、陽性の場合には免疫性溶血を疑い、特異的クームス試験で赤血球上の IgG と補体成分(C3d)を確認する。従来から、IgG±C3d であれば温式 AIHA を疑い、C3d のみ検出された場合は冷式 AIHA を疑って検査を進めていた。2017 年に英国血液学会が発表した免疫性溶血性貧血の診断フローチャート<sup>16)</sup>では、特異的クームス試験で IgG 陽性の場合には温式 AIHA を疑い、C3d (±IgG) の場合は

CAD を疑って室温での直接凝集試験(direct agglutination test: DAggT)を行うことが提唱されている。DAggT 陽性かつ寒冷凝集素価が 64 倍以上であれば CAD と診断し、DAggT 陰性の場合には病的意義のない寒冷凝集素として取り扱われる。また、DAggT や寒冷凝集素価測定に用いる血清は 37°C以上で分離することが重要であると強調されている。なお、DAggT を新たに行う代わりに、寒冷凝集素価を 4°Cで測定した検体を、室温に 30 分以上静置し、遠心後に凝集の有無を判定すれば、原理的には同様な結果が得られると思われる。すなわち、室温で 1 倍以上の凝集の残存や溶血が認められる場合は病的意義のある可能性が高く、凝集が認められなくなる場合は病的意義が低いと判断する。直接クームス試験陰性であっても AIHA が疑われる場合は、試験管法に加えてゲルカラム法によるクームス試験再検や IgM/IgA 特異的クームス試験<sup>17)</sup>、ヘモグロビン尿のある小児例では PCH を疑い、Donath-Landsteiner (DL) 試験、赤血球解離液での間接クームス試験の施行<sup>18)</sup>が推奨されている。英国血液学会の発表を参考に、従来提示していた免疫性溶血性貧血の診断フローチャートの改訂案を図 1 に示す。低力価寒冷凝集素症(low titer CAD)については、英国血液学会のフローチャートに記載はないが、わが国からの報告が散見されることから改訂フローチャートには残している。Low titer CAD はステロイド薬への反応が良好との報告もあるため、クームス陰性温式 AIHA(IgG 型)の合併の可能性についても考慮すべきである。

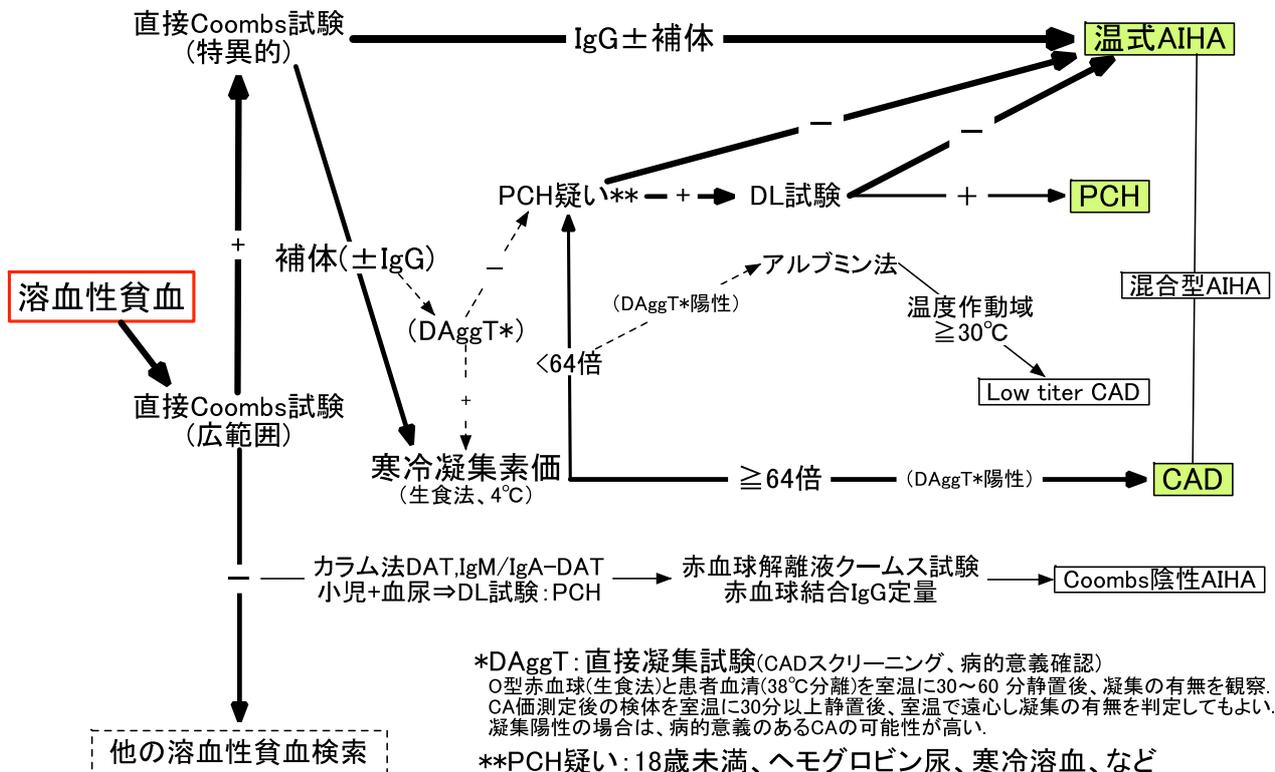


図 1.免疫性溶血性貧血の診断フローチャート(文献<sup>15,16)</sup>より引用し一部改変)

(6) 続発性 AIHA<sup>19)</sup>

a. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE では直接クームス試験の陽性化が 18～65% でみられるが、溶血亢進をきたすのは 10% 以下である。グロブリン種は補体 (C3) のみか、IgG+補体が多く、IgG のみのことは少ない。溶血例の多くは IgG+補体で、抗体に Rh 特異性を認めることは少なく、汎反応性が多い。寒冷凝集素が関与することもある。

b. リンパ増殖性疾患

慢性リンパ性白血病 (CLL) の 14% 程度でクームス試験の陽性化が認められ、5～10% に AIHA が合併する。クームス試験陽性は AIHA の合併の有無に関係なく Stage A の CLL の予後不良因子であるとの報告がある<sup>20)</sup>。悪性リンパ腫ではずっと低く、非 Hodgkin リンパ腫では 9/515 例 (1.7%) に<sup>21)</sup>、Hodgkin リンパ腫ではさらに低く 0.2% 程度に合併する<sup>22)</sup>。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫では 40～50% に直接クームス陽性が観察され、しばしば活動性溶血をきたす。Castleman 病や特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) などでもクームス陽性の頻度は高い。

c. 後天性免疫不全症候群 (AIDS)

直接クームス試験の陽性化は 18～43% にみられるが、臨床的な溶血亢進は少ない<sup>23)</sup>。

d. 低ガンマグロブリン血症

免疫グロブリンの産生異常との関連が疑われる。特に IgA 欠損を伴う例がある。

e. 胸腺腫・赤芽球癆

胸腺腫を伴う赤芽球癆 (pure red cell aplasia: PRCA) に合併した AIHA 例で赤血球自己抗体、赤芽球コロニー形成を抑制する IgG 抗体と抑制 T リンパ球が同時に認められる例がある<sup>24)</sup>。

f. 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)

MDS では直接クームス試験陽性が 8.1% に、ほかの自己抗体が 22.3% で陽性という<sup>25)</sup>。グロブリン種は IgG±補体、補体などである。

g. 卵巣腫瘍とその他の固形癌

特発性 AIHA と似た病像を呈する。腫瘍は奇形腫 (特に類皮腫) が多く、囊腫や腺癌のこともある<sup>26)</sup>。ステロイド薬や脾臓摘出術 (脾摘) に抵抗性で、腫瘍摘出によって治癒する点が特徴的である。自己抗体の出現機序は不明である。囊腫液に抗体活性がみられることもある。卵巣以外の嚢胞性疾患での報告もある。固形癌は続発性 AIHA の基礎疾患としては稀であるが、臨床的に因果関係が認められる症例報告が少なからず認められ、腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome: PNS) の 1 つとされており、治療不応性の AIHA の診療において考慮すべき病態と考えられている<sup>27)</sup>。大腸癌組織と赤血球との共通抗原としてバンド 3 蛋白の同定も報告されている<sup>28)</sup>。

#### h. 妊娠に伴う AIHA

妊娠後に発症し後期から産褥期に悪化しやすい。AIHA が妊娠に先行する場合も妊娠で悪化することが多い。分娩や中絶によって軽快または消退する<sup>29)</sup>。合併頻度は5万人に1人と推定される。新生児の多くで母体血中の抗体による新生児溶血性貧血が一過性にみられる。クームス陰性 AIHA の形をとることも知られ、引き続き妊娠時に反復することもある。ステロイド薬は有効である。

#### i. 骨髄移植・腎移植

移植片中のリンパ球または宿主のリンパ球が抗体を産生してクームス陽性の溶血亢進を起こすことがある<sup>30)</sup>。腎などの臓器移植でも、A型ないしB型の患者にO型ドナーの腎移植では抗A、抗BのIgG抗体が産生され、温式AIHA様の病態が出現することがある。多くは一過性だが、重症となることもある<sup>31)</sup>。

#### j. 薬剤

1970年代には $\alpha$ メチルドーパによるものが最も頻度が高かったが、現在では国外の成績によるとセファロスポリン系が40%から70%を占めている<sup>32, 33)</sup>。かつては外科手術などの際に予防的に頻用されていたセフォテタンの頻度が極めて高かった。しかし、最近よく使われているセフトリアキソンやペニシリン系ではピペラシリンやその $\beta$ ラクタム阻害薬タゾバクタムとの合剤の頻度も高いので注意を有する<sup>32, 33)</sup>。日本においてはプロトンポンプ阻害薬やヒスタミンH2受容体拮抗薬などの頻度が比較的高いことが報告されている<sup>34)</sup>。近年免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1および抗PD-L1抗体薬投与後にwAIHAが0.15~0.25%に発症することが判明し、今後これらの薬剤の使用拡大とともに、がん治療を受ける高齢者の二次性AIHA患者の増加が懸念されている<sup>35)</sup>。

薬剤性AIHAの発症に至る機序は大きく次の2つに分けられる。

- ① 薬剤に対する抗体ができる機序：この群の1つ目は赤血球膜の蛋白と共有結合した薬剤に対して抗体（主にIgG抗体）が産生されるもので、従来からのハプテン型に対応する。広く認められているメカニズムで、原因薬剤としてペニシリンが代表的である。2つ目は1970年代にいわゆる免疫複合体型と提唱されたメカニズムで、現在まで統一の見解には至っていない。共有結合以外の作用で赤血球膜にゆるく結合した薬剤に対して抗体が産生される機構や薬剤が赤血球の表面を修飾した結果、免疫グロブリン、補体、その他の血漿蛋白が非特異的に吸着し溶血に至る機構が想定されている<sup>33)</sup>。以上のいずれのタイプも通常、直接クームス試験が陽性となり解離試験は陰性となる。
- ② 薬剤の関与なしに抗原・抗体反応が起こる機序：薬剤に対する抗体ではなく、赤血球に対する自己抗体が薬剤によって誘発されるメカニズムで、以前は $\alpha$ メチルドーパがその代表であ

った。現在では慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンの治療中に AIHA が誘発されるとの多くの報告がある<sup>36, 37)</sup>ほか、免疫チェックポイント阻害薬によるものが報告されている<sup>35)</sup>。このタイプは想定される薬剤の中止により溶血が改善すること以外には、特発性の AIHA との鑑別が難しい。

#### k. 輸血

輸血後に同種抗体だけでなく自己抗体も産生されることが近年報告され、輸血は AIHA のリスクであるとの主張もある<sup>38)</sup>。抗 Rh 血液型同種抗体や抗 S 血液型同種抗体と抗赤血球自己抗体産生との相関が報告されている<sup>39)</sup>。

### 2) 重症度分類

平成 10 年度にはじめて設定されたものを、平成 16 年度に修正、2019 年度に改訂し、2022 年度に新たに改定された（表 3）。重症度を規定する要因として、病態の活動度と遷延性、治療の必要性、治療反応性、患者 QOL、生命予後などを総合し、実用的な観点から設定されている。また、これは治療による臨床状態の変化を比較する際にも利用できる。しかし、基準の妥当性を前方視的に検証した成績はまだない。ここでいう薬物療法は、副腎皮質ステロイド薬および各種の免疫抑制薬、抗体医薬による治療などを指している。

表 3. 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度分類 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 (2022 年度改定)

Stage 1: 軽症	薬物療法ならびに輸血を必要としない
Stage 2: 中等症	薬物療法が必要で、ヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
Stage 3: やや重症	薬物療法または輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7~10 g/dL
Stage 4: 重症	薬物療法および輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。
4. CAD については寒冷回避が原則で、副腎皮質ステロイドが一般的に無効であるため、薬物療法が必要でも適切な治療法を選択し得ない場合がある。

## 4. 疫学

AIHA（広義）は比較的稀な疾患である。研究班の昭和 49（1974）年度調査では<sup>40)</sup>、溶血性貧血全病型の推定患者数は 100 万対 12~44 人で、その約半数が後天性溶血性貧血であり、AIHA は全体の約 1/3 を占め、さらにその大多数が温式 AIHA であった。すなわち、AIHA（広義）の推定患者数は 100

万対 3~10 人、年間発症率は 100 万対 1~5 人とされる。また、平成 10 (1998) 年度の調査では、推計受療患者数は、溶血性貧血全体で 2,600 人 (95%信頼区間 2,300~2,900 人) とされ、うち AIHA は 1,500 人 (1,300~1,700 人)、PNH は 430 人 (380~490 人) であった。病型別比率は図 2 に示すとおりで、温式 AIHA が 47.1%を占め、寒冷凝集素症 4.0%、発作性寒冷ヘモグロビン尿症 1.0%であった<sup>41)</sup>。欧米における AIHA(広義)の年間発生頻度は数万対 1 とされるので、日本のそれは数分の 1 程度と考えられる。温式 AIHA の特発性/続発性は、日本の集計では 3~5/1 とされるが<sup>42, 43)</sup>、実際には両者の頻度差はそこまで大きくないかもしれない。欧米でも特発性がやや多い。特発性温式 AIHA は、小児期のピークを除いて二峰性に分布し、若年層 (10~30 歳で女性が優位) と老年層 (50 歳以後に増加し 70 歳代がピークで性差はない) に多くみられる (図 3)<sup>43)</sup>。全体での男/女は 1/2~3 で女性にやや多い。一方、平成 10 年度調査では、特発性と続発性を含め、男/女は 1/1.6 で、年齢分布は 50 歳代をピークとするゆるやかな単峰性で、20~50 歳代までは女性が優位である<sup>41)</sup>。近年免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 および抗 PD-L1 抗体投与後に発症する AIHA は 0.15%-0.25%とされるため、これらの薬剤を続発性 AIHA の原因と考えると今後高齢者での頻度は増加すると予想される<sup>35)</sup>。

寒冷凝集素症の本邦におけるレセプトデータベースによる解析では、特発性および続発性合わせた発症は 70 歳前後にピークがあり、各年齢層における男女比はほぼ同じである (図 4)<sup>44)</sup>。続発性は小児ないし若年成人に多い<sup>45)</sup>。発作性寒冷ヘモグロビン尿症は、現在そのほとんどは小児期に限ってみられる<sup>46)</sup>。

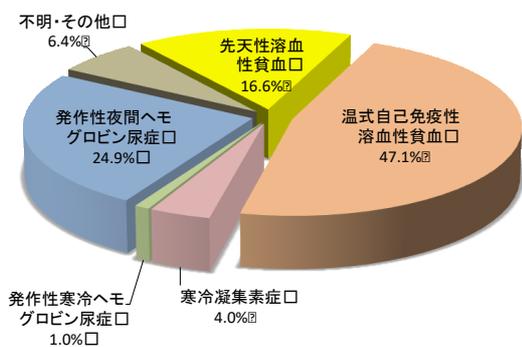


図 2 溶血性貧血患者の病型比率  
—平成 10 年疫学調査による<sup>41)</sup>—

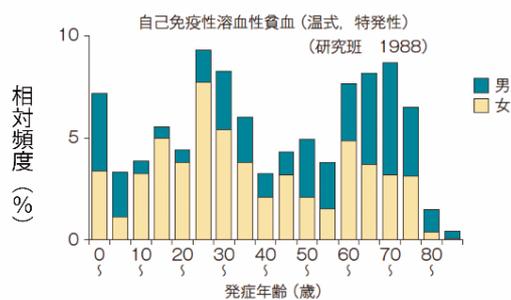


図 3 AIHA 3 病型の発症年齢分布<sup>43)</sup>

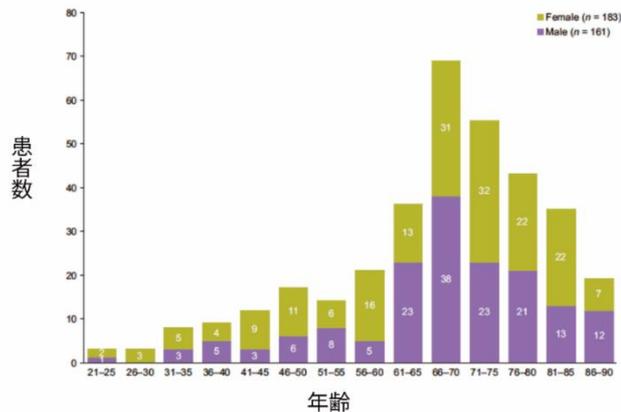


図4 CADの発症年齢分布<sup>44)</sup>

## 5. 病因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。臨床的な観察からみても、病因・病態の成立機序は単純な一元論には集約できず、複数の要因が関与すると考えられる。自己抗体の出現を説明するための考え方を Dacie は次のように整理している<sup>1)</sup>。

- ① 免疫応答機構は正常だが患者赤血球の抗原が変化して、異物ないし非自己と認識される。
- ② 赤血球抗原に変化はないが、侵入微生物に対して産生された抗体が正常赤血球抗原と交差反応する。
- ③ 赤血球抗原に変化はないが、免疫系に内在する異常のために免疫的寛容が破綻する。
- ④ 既に自己抗体産生を決定づけられている細胞が単または多クローン性に増殖または活性化され、自己抗体が産生される。

①については薬剤性の AIHA があげられる。また、悪性腫瘍などを原因とした酸化ストレスによりバンド 3 蛋白は cluster 化し、健常成人でも存在する抗バンド 3 自然抗体との affinity が高くなるとされている<sup>47)</sup>。②はマイコプラズマ肺炎や伝染性単核球症が例としてあげられる。③については、Fas-Fas-L 系の遺伝子異常によってもたらされる免疫系の異常が自己免疫性血液疾患の成立をもたらすことが明らかにされている<sup>48)</sup>。AIHA 患者において、AIHA の主要自己抗原である Rh ペプチド断片に反応する活性化ヘルパー T 細胞の存在が確認されており、Th1 優位な病態に加え、CD4+CD25+制御性 T 細胞 (Tr) が末梢性免疫寛容の維持に重要であることが示されている。ヒトの AIHA において自己抗原特異的 Tr が単離されており<sup>49)</sup>、モデルマウスにおいて、Tr 反応性の自己抗原ペプチドや Tr による AIHA 発症抑制も可能であったことから、病因の解明のみならず、疾患特異的治療として期待される<sup>50)</sup>。炎症性サイトカイン IL-17 や B 細胞活性化因子 BAFF の AIHA 発症・進展への関与も報告されている<sup>51-53)</sup>。④について、原発性 CAD では CD20(+), IgMs(+), kappa(+), IgDs(+), CD27(+), CD5(-/+), CD11c(-), CD23(-), CD38(-)の表面マーカーをもつ B 細胞のリンパ増殖性疾患

(lymphoproliferative disease: LPD) が本態で、IGHV 4 -34 の遺伝子再構成が認められ、IgM 型モノクローナル抗体を産生する<sup>54)</sup>。一方、抗体の産生が刺激される例として悪性疾患の合併がある。本邦における後方視的解析 100 例では温式 AIHA の約 50% に悪性疾患の罹患があり、AIHA 診断の前後 6 ヶ月の間にその合併が診断された症例が多く、特に CAD では 6 例全例で悪性腫瘍に罹患していたとされる<sup>55)</sup>。また赤血球膜蛋白であるバンド 3 の大腸癌組織における異所性発現により抗赤血球膜自然抗体産生が刺激され、続発性 AIHA の原因となっていると考えられる症例がある<sup>28)</sup>。さらに明らかな溶血所見がない大腸癌患者でも赤血球膜上の IgG が健常者と比較して増加し、便潜血陰性の場合でも貧血の原因となっている可能性があり、原因不明の貧血ではこのメカニズムを念頭に悪性疾患のスクリーニングをすることが重要である<sup>56)</sup>。

このように現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合い、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが影響すると考えられる。

## 6. 病態と溶血

表 4. 自己免疫性溶血性貧血の病態

		温式	寒冷凝集素症	二次性寒冷凝集素症 (寒冷凝集素症候群)	発作性寒冷ヘモグロビン尿症	混合型
病態	自己抗体	温式 ポリクローナル 標的はRh抗原、バンド3 糖蛋白、グライコフォリン	寒冷凝集素 モノクローナル 標的は抗原が多い	寒冷凝集素 基礎疾患が膠原病、感染症 の場合はポリクローナル。 リンパ系腫瘍はモノクローナル 標的はI抗原またはi抗原	二相性のポリクローナル (Donath-Landsteiner抗体) 標的はP抗原	温式抗体と寒冷凝集素
	免疫グロブリンの種類	IgG (稀にIgM、IgA)	IgM(稀にIgG)	IgMまたはIgG	IgG	IgGとIgM
	補体の活性化	一部	古典的経路	古典的経路	古典的経路と終末経路	関与あり
	主な溶血反応の場所	血管外 (主に脾臓)	血管外 (主に肝臓) 急性期には血管内	血管外 (主に肝臓) 急性期には血管内	血管内	血管外
検査所見	直接クームス試験	IgG陽性 C3d陰性または陽性	C3d陽性 稀にIgG陽性	C3d陽性 IgGは陽性または陰性	C3d陽性 稀にIgG陽性	IgGとC3d陽性
	寒冷凝集素	陰性	強陽性	強陽性	陰性	強陽性

### 1) 温式抗体による溶血

温式 AIHA の自己抗体は、体温に近い 37°C付近で赤血球表面上の抗原に最も親和性が高い。自己抗体は B リンパ球と形質細胞が産生するポリクローナル抗体であり、IgG 型を基本とする。IgG が結合した赤血球は主に脾臓のマクロファージにより破壊される (血管外溶血)。約半数の症例において、補体の古典的経路が活性化して、補体 C3b が結合した赤血球は肝臓のマクロファージにより破壊される (血管外溶血)。急性期または重症例で、終末補体経路が活性化して膜侵襲複合体 (C5b-9) による血管内溶血を起こすことがある。

温式 AIHA の約半数は原因が不明で特発性である。基礎疾患がある続発性（二次性）の原因として、膠原病（全身性エリテマトーデスなど）、リンパ系腫瘍（慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫）などが多い。なお、温式 AIHA の診断後、数年経過してから膠原病、リンパ系腫瘍が顕在化することもある。

温式 AIHA の自己抗体は原則として IgG クラスで、多クローン性を示す<sup>57)</sup>。IgG 抗体を結合した赤血球は貪食細胞の IgG Fc レセプターによって識別され、貪食を受けて崩壊する（血管外溶血）。主要な貪食細胞は脾臓マクロファージと理解されていたが、老化赤血球の生理的な除去や微量 IgG 結合赤血球の除去にはマクロファージが主であるが、直接クームス試験陽性赤血球の除去には好中球が主要な役割を果たしていると報告されている<sup>58)</sup>。貪食による溶血に関する要因として、Ig のクラス・サブクラス、結合抗体量、抗体の avidity、抗原の分布密度、温度作動域、補体活性化、組織中の遊離 IgG 濃度、貪食細胞活性、網内系臓器の血流量などがある。貪食細胞の IgG レセプターは IgG1 と IgG3 に対するもので、IgG2、IgG4 には活性を示さない。貪食細胞は補体第 3 成分（C3b）に対するレセプターも持つ。IgG の補体活性化能は IgG3 が最も強く、次いで IgG1 で、IgG2 はわずかに、IgG4 はこれを欠く。赤血球表面で補体が活性化されると C3b が沈着し、IgG と協調して貪食が著しく促進される。抗体が IgG2 や IgG4 のみであれば、直接クームス試験が強陽性であっても有意な溶血をきたさないことがある<sup>59)</sup>。

IgG のみが検出される温式 AIHA の約 70% は Rh 特異性を持つとされている。抗体が Rh 抗原に対するものであると、Rh 抗原の分布が疎であるため隣り合う IgG 抗体の距離が大きく補体の活性化は起きにくい。赤血球膜上で分布が密であるバンド 3 に対する抗体では補体活性化が起きやすい。これに対し、IgM 抗体では、1 分子でも補体の活性化が起こる。溶血が激しく血管内溶血も伴う例では、単球やキラーリンパ球による抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell cytotoxicity: ADCC）機序も関与すると考えられる<sup>3)</sup>。

通常法による直接クームス試験は陰性だが明らかな溶血所見があり、他の溶血原因が否定され、副腎皮質ステロイド薬に反応する例は、いわゆるクームス陰性 AIHA として取り扱われる<sup>60)</sup>。この場合も球状赤血球がみられ、供血者赤血球の患者体内での寿命は短縮しており、赤血球外の要因による溶血であることが確認される。正確な頻度は不明だが、3~10%と報告されている。これは抗体の免疫生物学的な活性は強いにもかかわらず、結合抗体量が検出閾値以下であるために生ずる現象と理解されている。患者赤血球から抗体解離液を調製し、濃縮して抗体活性をみると自己抗体としての条件を満たすことが確認される。クームス陰性 AIHA も陽性と同様に、特発性のことも続発性のこともある。また Evans 症候群の形をとることもあるが、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)との鑑別が必要となる。フランスからの報告によると、423 例の TTP 患者の 84 例(20%)に初期診断の誤り(免疫性血球減少症と誤診)があり、女性、軽症貧血、DAT

陽性、破碎赤血球少数～陰性が誤診のリスク因子とされている<sup>61)</sup>。破碎赤血球を認めない DAT が弱陽性の溶血患者であっても、血小板減少と特に臓器障害を伴っている場合は、TTP も念頭に ADAMTS13 活性測定などをおこなう必要がある<sup>61)</sup>。

温式 AIHA の自己抗体は、血液型特異性の明らかでない汎反応性が多いが、型特異性を示すときは Rh 血液型が多く、その他の様々な血液型抗原も認識抗原となる。免疫沈降法を用いた研究から、Rh 蛋白、Rh 関連蛋白(RhAG)、バンド 3、グリコフォリン A(GPA)などとの 16 反応がみられ、特に Rh 蛋白との関係が深いことが確認された<sup>62)</sup>。GPA は前赤芽球で発現しているが、バンド 3 は赤芽球から発現し、Rh 蛋白は赤芽球での発現はほとんどなく網赤血球では成熟赤血球の 6 割程度の発現量である<sup>63)</sup>。自己抗原の種類により、網赤血球減少や PRCA の合併など報告されている<sup>3)</sup>。

Rh 血液型物質は 30kD の 12 個膜貫通部分を持つ疎水性蛋白 (RhCE/D) と豊富な糖鎖を持つアンモニオトランスポーターである糖蛋白 (Rh50、RhAG) とがマルチマー複合体を形成して膜に存在し、Rh 血液型は前者によって規定される。Rh 血液型は RHD と RHCE の 2 種の遺伝子によって決定され、RhC (c) /E (e) 抗原は 1 つの蛋白上に存在する<sup>62)</sup>。

培養細胞に Rh ポリペプチド、バンド 3 の cDNA を導入・発現させてパネル細胞を調製し、これに患者抗体を反応させてフローサイトメーターで血液型特異性を検討すると、温式 AIHA の 20 例中 15 例は RhCE、4 例は RhD と反応した。また、7 例はバンド 3 とも反応し、うち 5 例はバンド 3 のみとの反応であった。RhD あるいは RhCE ポリペプチドの外面ループによる立体構造が抗赤血球自己抗体のエピトープを形成している<sup>64)</sup>。また、稀な血液型(Rhnull など)の赤血球を用いた研究では、バンド 3 に対する自己抗体は AIHA の 6 割程度に認められるとの報告もある<sup>65)</sup>。

## 2) 冷式抗体による溶血

冷式抗体による溶血では補体古典経路が活性化され、C3b 受容体を持つ網内系細胞（主に肝臓の Kupffer 細胞）によって貧食破壊される血管外溶血や、補体系が最終段階まで活性化されて膜侵襲複合体 (MAC) が形成されて赤血球膜が破壊される血管内溶血の双方をきたす。寒冷凝集素症による溶血は主に前者の機序によるとされる。血管内溶血発作時にはヘモグロビン尿とともに急性腎不全が起こりうる。冷式抗体では温度作動域が重要で、体温近くの条件で活性を示さなければ臨床的には無害性であり、30°C以上で活性を示せば力価が低くても臨床症状をきたしうる。補体の活性化は身体の一部が寒冷に曝露され、血液の冷却によって冷式抗体が多量に赤血球に結合し、次いで再加温される状況下で起こる。

### (1) 寒冷凝集素症（原発性と続発性）

糖蛋白や糖脂質上の多糖体は ABO や Ii 血液型の抗原決定基となる。その糖部分は 6 種の糖から成り、しばしば IgM 抗体の標的構造となる。寒冷凝集素は低温 (0~4°C) 下で自己あるいは O 型赤血球を凝集させる自己抗体で、ほとんどが IgM からなり、シアル酸含有の高い Ii 血液型特異

性を示す<sup>66, 67)</sup>。健常者血清中にも低濃度ながら存在するが、体温条件では活性を示さず無害である。寒冷凝集素は低温条件でも赤血球上に C1q を結合させ、体幹部での再加温で IgM は赤血球から遊離するが、古典経路による補体の活性化(C1q→C1r→C1s→C4→C2→C3)が続く。C4b や C3b, C3d は赤血球から遊離しないため、これらに対する特異的 direct Coombs 試験は陽性を示す。CAD における溶血は、赤血球上の C3b を介する肝臓の Kupffer 細胞による血管外溶血が主である。赤血球上の C3b が不活化酵素(補体 I 因子)により C3d に変換されると貪食細胞に貪食されにくくなり、溶血抵抗性となる。赤血球膜上に多数の IgM 分子が結合し補体の活性化がさらに進展すれば、C3b から C5 活性化を経て MAC が生成され、急激な血管内溶血が生じる。また、寒冷凝集素を介して赤血球凝集が生じ、血流が障害され、四肢末端の痛みと先端チアノーゼ(acrocyanosis)をきたす。

#### a. 原発性 CAD (CAD)

広義の CAD のうち、原疾患を持たないものは原発性(特発性)CAD、なんらかの疾患に伴うものは続発性 CAD とされていたが、近年原発性 CAD は独立したリンパ増殖性疾患(lymphoproliferative disease: LPD)であることが明らかとなり<sup>54)</sup>、原発性のものを CAD、続発性のものを Cold agglutinin syndrome (CAS)と呼ぶことが提唱されている<sup>4)</sup>。これを受けて国際保健機関(WHO)血液リンパ系新生物分類第5版であらたに単クローン性免疫グロブリン血症の項目として cold agglutini disease が記載されることとなったが<sup>68)</sup>、悪性リンパ腫ではないと考えられている<sup>69, 70)</sup>。骨髓検査を行った原発性 CAD 患者 66 例のうち、骨髓中にクローン性のリンパ増殖疾患を有する患者が 50 例(76%)と高率で見られた。一方 CAD 患者 232 例を対象とした多施設後方視的研究では、組織学的データが入手できた 176 例について骨髓生検所見をセントラルレビューした結果、リンパ形質細胞性リンパ腫/マクログロブリン血症(LPL/WM)や濾胞辺縁帯リンパ腫(MZL)、その他の低悪性度リンパ増殖性疾患と診断された患者の多くが原発性 CAD と再分類された。このように CAD(原発性)は他の LPD や低悪性度リンパ腫と診断されることがしばしばあり<sup>71)</sup>、注意が必要である。特に問題となるのが LPL との鑑別だが、LPL に高率で認められる *MYD88 L265P* 変異が原発性 CAD にはなく、骨髓生検による病理学的評価で LPL にしばしば認められる傍骨梁浸潤や線維化、リンパ形質細胞様の形態変化や、骨髓実質内で形成された結節周囲の肥満細胞の増殖などが原発性 CAD では認められない点で異なる(表5)。その他原発性 CAD では *IGHV* 遺伝子の重鎖再構成のほとんどが *V4-34* で<sup>54)</sup>、*IGHV3* または *IGHV3-7* が多い LPL/WM や *IGHV1-2* (脾臓)、*IGHV3-4*(節性)が多い MZL とは異なる再構成を認める(表5)。一部の MZL で見られる *CARD11* 変異や<sup>72)</sup>、LPL/WM<sup>73)</sup>、MZL<sup>74-76)</sup> の 9~34%で見られる *KMT2D* 変異が原発性 CAD では多く認められるのも特徴である<sup>77)</sup>。原発性 CAD が中・高度のリンパ腫に進展す

るリスクについては10年で3~4%程度という報告があり<sup>78,79)</sup>、頻度は低いものと考えられている。

表5. CAD、LPL/WM、MZLの鑑別

Randen et al., Haematologica 99(3)p.502, Table 2<sup>54)</sup>を改変

		CAD	LPL/WM	MZLの骨髄への2次浸潤
組織像	骨髄浸潤像	骨髄実質内での結節形成	骨髄実質内での結節形成、骨髄間質、傍骨梁域、血管内への浸潤など多様	骨髄実質内での結節形成/骨髄の血管内への浸潤
	細胞学的特徴	核が丸い小リンパ球（時に大型）。形質細胞は典型的にはリンパ球と混在せず、骨髄のびまん性浸潤は限定的	小リンパ球と形質細胞様細胞が混在した骨髄浸潤像で、ダッチャー小体や形質細胞を伴う	淡い細胞質に富む小型から中型のリンパ球で、僅かな形質細胞を伴う
免疫表現型	リンパ球	CD20+, IgKs+(主に), IgMs+, IgDs+, CD27+,	CD20+, IgMs+, IgDs+, CD27+, CD5±	CD20+, IgMs+, IgDs±, CD5-
	形質細胞様細胞	-	CD20+, CD138-, IgMc+, IgKc+(殆ど)	-
	形質細胞	CD20-, CD138+, IgMc+, IgKc+(主に)	CD20+, CD138-, CD38+, IgMc+, IgKc+(主に)	-
遺伝学	<i>IGHV</i> (重鎖)	<i>IGHV4-34</i> (85~100%)	<i>IGHV3</i> (77~83%) <i>IGHV3-23</i> (24~35%)、 <i>IGHV3-7</i> (29%)	<i>IGHV1-2</i> (脾臓) <i>IGHV3-4</i> (節性)
	<i>IGLV</i> (軽鎖)	<i>IGKV3-20</i> (59%)	不詳	不詳
	免疫グロブリン体細胞変異率	中 (5%)	高 (>5%)	病型や部位による (5-10%)
	<i>MYD88 L265P</i>	なし	あり (>90%)	あり (30%)
	<i>CARD11</i>	機能獲得変異 5/16(31%)	不詳	5-10% <sup>72)</sup>
<i>KMT2D</i>	機能喪失変異 11/16(69%)	24% (16/260) <sup>73)</sup>	9% (脾臓) <sup>74)</sup> 28-34%(節性) <sup>75), 76)</sup>	

CAD:寒冷凝集素症、LPL/WM: リンパ形質細胞性リンパ腫/Waldenström マクログロブリン血症、MZL:辺縁帯リンパ腫

#### b. 続発性 CAD (cold agglutini syndrome: CAS)

なんらかの基礎疾患に続発するCADは原発性CADと区別するために、CAS(cold agglutinin syndrome)の呼称が提唱されており<sup>4)</sup>、マイコプラズマやEBウイルス、サイトメガロウイルス、COVID-19などの感染症や悪性リンパ腫に伴うものが知られている<sup>71, 80, 81)</sup>。感染に伴う場合は多クローン性であることが多く、血液型特異性はマイコプラズマでは抗I, EBウイルスやサイトメガロウイルスでは抗iが多い<sup>82, 83)</sup>。また、悪性リンパ腫に合併する寒冷凝集素はモノクロ

ーナル抗*i*活性であることが多い。*i*特異性の場合、*i*抗原は成人赤血球では発現が弱いいため溶血を起こしにくい傾向がある。

## (2) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PCH)

PCH の原因となる抗体は Donath-Landsteiner (DL) 抗体と呼ばれる特異なポリクローナル IgG 自己抗体であり、P 血液型特異性を示す。寒冷条件で赤血球と反応し、補体第一成分を結合する。再加温すると抗体は遊離するが、補体が活性化されて溶血する（二相性溶血）。DL 抗体は抗 A、抗 B、抗 I など補体活性化能を持つほかの IgM 抗体より強い溶血活性を持つ。DL 抗体は低温では凝集素活性も示すこともある。P 抗原の分布密度が高いことが補体溶血を起こしやすいことと関連する。高タイター、高温度作動域を呈する DL 抗体の場合は二相性溶血に加えて単相性溶血を示す場合がある<sup>84)</sup>。P 抗原はスフィンゴ糖脂質の一種であるグロボシドと類似し、抗グロボシド抗体は試験管内で DL 抗体と同じ活性を示す。糖鎖抗原を認識する抗体の多くが IgM であることを考慮すると、DL 抗体が IgG であるのは特異な現象といえる。古くから梅毒との関連が知られており、疾患概念が確立した 20 世紀初頭では、慢性 PCH 患者の 90% 以上が梅毒の検査に陽性で、約 30% は明らかな梅毒の症状を認めたとされるが、DL 抗体そのものは梅毒血清反応の抗体とは異なるものである。かつては先天性梅毒の小児、後天性では幅広い年代の成人に見られたが、梅毒治療の普及とともに大幅に減少し、最近ではウイルス感染後にみられる幼小児の病型を稀にみるのみとなった。Treponema pallidum やウイルス感染と DL 抗体出現との因果関係は不明である。

## 3) 混合型

混合型 AIHA は温式自己抗体 (IgG 抗体) に高力価の寒冷凝集素を伴うものとして定義づけられる<sup>85, 86)</sup>。混合型 AIHA は貧血の程度が強く、治療抵抗性で予後が悪い傾向にあるが<sup>85)</sup>、原発性 CAD の最大 20% において直接クームス試験が IgG 弱陽性となるとされ<sup>78, 87)</sup>、真の混合型は少ないと考えられている<sup>86)</sup>。

## 7. 臨床像

### 1) 症状と所見

#### (1) 温式 AIHA

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。特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受診理由となる。急激発症は小児や若年者に多く、高齢者では潜行性が多くなるが例外も多い。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。代償され

て貧血が目立たないこともある。フランス国内の単施設で診断された 60 例の自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の後方視的解析結果<sup>88)</sup>によると 87%の患者で倦怠感、労作時呼吸困難感やめまいなどのうちどれかひとつ以上の訴えがあった。また、1/3の患者で黄疸や暗色尿などの溶血所見を認めた。特発性でのリンパ節腫大は稀である。脾腫の触知率は 32~48%で、サイズも 1~2 横指程度が多い<sup>42, 89)</sup>。

ITP を合併する場合を Evans 症候群と呼び、特発性 AIHA の 10~20%程度を占める<sup>90)</sup>。紫斑や粘膜出血などの出血症状が前景に立つことがある<sup>91)</sup>。両者の発症は同時期とは限らず、またそれぞれの経過も同じとは限らない。続発性では基礎疾患による症状所見が加わる。妊娠や感染症で AIHA は悪化する。

## (2) 寒冷凝集素症 (CAD と CAS)

原発性寒冷凝集素症 (CAD) と続発性の寒冷凝集素症候群 (CAS) で臨床症状はおおむね共通し、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 CAS 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す。血中には抗マイコプラズマ抗体が出現し寒冷凝集素価が上昇する時期に一致する。溶血は 2~3 週で自己限定的に消退する。EB ウイルス感染に伴う場合は症状の出現から 1~3 週後にみられ、溶血の持続は 1 ヶ月以内である。原発性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷曝露による溶血発作を認めることもある<sup>45)</sup>。

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 様現象などがみられる。これは皮膚微小血管内での血液凝集による。クリオグロブリンによることもある。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍は稀である。採血管内で検体が凝集することをきっかけに、寒冷凝集素症が見つかることがある。脾腫はあっても軽度である。

16 例の CAD 患者すべてにおいて、悪性リンパ腫で認められる *KMT2D* または *CARD11* 遺伝子に変異を認めたとの報告があるが<sup>77)</sup>、CAD の診断時にリンパ腫の症状を呈することはない。また、CAD 発症 2 か月後にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を発症した報告があるが<sup>92)</sup>、通常 CAD から悪性リンパ腫に進展することはごく稀である。

## (3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH)

現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまる<sup>45, 46)</sup>。梅毒性の定型例では、寒冷曝露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分~数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感に次いで、悪寒と発熱をみる。はじめの尿は赤色ないしポートワイン色調を示し、数時間続く。遅れて黄疸が出現する。肝脾腫はあっても軽度である。このような定型的臨床像は非毒性では少ない。

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たり、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<sup>93)</sup>。小児期の感染後性病型には、発作性・反復性がなく、寒冷曝露との関連も希薄で、ヘモグロビン尿も必発といえないことなどから、PCH という名称は不適切であり、transient Donath-Landsteiner hemolytic anemia<sup>94)</sup>あるいは biphasic hemolysin hemolytic anemia<sup>95)</sup>と呼ぶべきとする考えもある。

成人の慢性特発性病型は極めて稀である。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. 検査所見

臨床症状から溶血性貧血を疑った場合、検査所見から溶血の存在を確定する。溶血を示す検査マーカーの感度は高いが特異度は低いため、複数の検査結果から総合的に判断する。その後、直接クームス試験 (DAT) で免疫性の有無をチェックする。

### 1) 血液所見

#### (1) 温式 AIHA

温式 AIHA の臨床像はきわめて多様であり、発症様式も急性発症からよく代償された慢性溶血性貧血まで様々である。このような臨床像を反映して、日本の温式 AIHA 106 症例の診断時ヘモグロビン値は、2g/dL~12g/dL 台と幅広く、6~7g/dL、10~11g/dL 台に二つのピークが形成されていた<sup>8)</sup>。イタリアでの多施設共同研究として発表された 183 例の温式 AIHA 例のデータ<sup>85)</sup>では、Hb 6 未満が 54 例 (29.5%)、6 以上 8 未満が 69 例 (37.7%)、8 以上 10 未満が 43 例 (23.5%)、そして 10 以上が 17 例 (9.3%) であった。同じ調査報告では、寒冷凝集素症 (CAD) 84 症例の 44.0%、混合型 24 例の 88%、その他 DAT 陰性 AIHA や IgA 抗体陽性例などを含む atypical AIHA 群 16 例の 81% が Hb 8 未満となっていた。

温式 AIHA 症例の平均赤血球容積 (MCV) は特発性 163 例、続発性 58 例で調査され<sup>8)</sup>、70% の症例では網赤血球増多に伴い MCV が 100fL 以上の高値を呈した。170fL 以上の異常高値を示す例があるが、粒度分布図では 2~3 個の凝集によるピークがみられ、塗抹標本上でも 2~3 個の赤血球凝集像が認められることから、自己凝集によるアーチファクトと考えられる。病因の如何に関わらず、溶血性貧血の赤血球像では大小不同 (anisocytosis)、多染性 (polychromasia) は認められるが、温式 AIHA でも同様である。遺伝性球状赤血球症で観察される小型球状赤血球とは異なるが、温式 AIHA でも脾臓での部分貪食の結果として球状赤血球を認めることがある。破碎赤血球や標的赤血球を認める場合は、非免疫性溶血を示唆する。

骨髓での代償的赤血球産生亢進を反映して、網赤血球数は通常著明な増加を呈する。米国からの報告では、AIHA199 例の診断時の網赤血球数の中央値は 9%である<sup>96)</sup>。網赤血球産生指数 (RPI) は有効赤血球造血を表す指標で、網赤血球(%)×患者 Ht/正常 Ht × 1/2 で計算し、正常ではおおよそ 1 となる。199 例の AIHA で算出した RPI の中央値は 2.8 であった。一方、初期の網赤血球数が 4%未満であった症例の 37%が RPI が 2.0 未満を示していた。ごく一部の例外を除いてこれらの症例の骨髓所見は赤血球過形成を示していた。さらに継時的な網赤血球測定結果では 15%の患者で RPI が 2.0 未満のままであった。これらの観察から、網赤血球増加が目立たない温式 AIHA 症例では代償性赤血球造血亢進反応の遅れが生じていること、RPI の上昇がみられない一部の症例では、造血不全 (鉄欠乏性貧血や骨髓造血障害、薬剤、赤血球前駆細胞に対する自己抗体など) の存在が示唆され、緊急輸血等の対応が求められる<sup>97)</sup>。

## (2) クームス陰性 AIHA

免疫溶血の原因は赤血球表面の抗原を認識する自己抗体の形成にあるが、この赤血球に結合した抗体量を高感度で定量するため種々な方法が工夫されてきた。RIA 法や EIA 法を用いると IgG 100 分子/赤血球以下の検出が可能である。RIA 法での結果では、健常者の結合 IgG 分子数は 10~58/赤血球で、平均 33±13、非 AIHA 例では 41±42、クームス陰性 AIHA では 144±93、クームス陽性例では 1,736±2,150 であった (図 5)<sup>98,99)</sup>。また、ステロイド治療前の赤血球結合 IgG 量 (RIA 法) が 78.5/赤血球以上であれば、クームス陰性 AIHA の診断感度は 100%、特異度 94%であり、検査の有用性を示す尤度比は 16.7 と高値であった (図 6)<sup>99)</sup>。フローサイトメトリーを利用した赤血球結合 IgG 定量法も実用化された<sup>100)</sup>。クームス陽性 AIHA と比較すると、特発性症例の比率や Evans 症候群の合併率、男女比には差を認めない。クームス陰性 AIHA では溶血や貧血の程度はやや軽く、ステロイド治療への反応性や 1 年後の生存率は同等である。クームス試験が陰性の溶血性貧血であっても、赤血球結合 IgG を定量すると AIHA と診断できる症例もあり、ステロイド治療を開始する根拠となる<sup>101)</sup>。クームス試験陰性 AIHA の原因としては、上記のクームス試験感度以下の結合 IgG が約 8 割で、低親和性 IgG 自己抗体が 15%程度であり、IgA/IgM 自己抗体がそれぞれ 4%程度検出される<sup>17)</sup>。疑った場合は専門施設 (<https://www.fmlabo.com/service/erythrocyte/>) へのコンサルトが奨められる。赤血球結合 IgG 定量法と洗浄前後のカラム法クームス試験ならびに IgA/IgM クームス試薬の組み合わせにより、クームス陰性 AIHA の網羅的な分類・診断が可能である (表 6)<sup>17)</sup>。クームス陰性 AIHA が否定された場合には、先天性溶血性貧血の可能性を考慮する (<https://twmu-yuketsu.jp/anemia-support/>)。

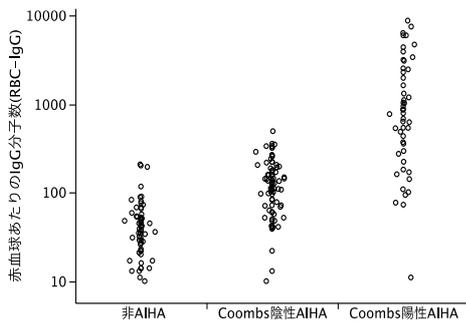


図5 赤血球結合IgG分子数とクームス陰性AIHA<sup>98,99)</sup>

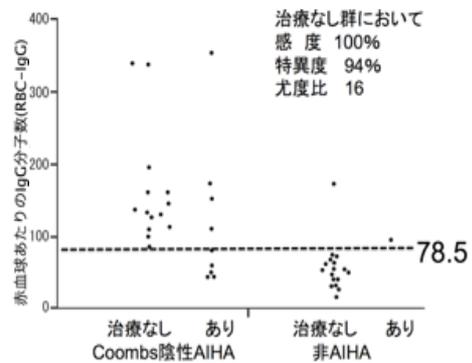


図6 ステロイド治療の有無と赤血球結合IgG分子数<sup>99)</sup>

表6. クームス陰性AIHAの分類<sup>17)</sup>

	試験管法DAT	カラム法DAT	洗浄後カラム法DAT	赤血球結合IgG量	頻度
試験管DAT陰性	—	+	+	カットオフ値以上	25%
ダブルDAT陰性	—	—	—	カットオフ値以上	55%
低親和性IgG	—	+	—(LISS洗浄で陽性)	低値～正常	15%
ダブルDAT陰性 +低親和性IgG	—	+	—(LISS洗浄で陽性)	カットオフ値以上	5%
IgAまたはIgM自己抗体によるAIHA	—	抗IgAまたは抗IgM血清により、試験管DAT陰性AIHAの各4%にDAT陽性を検出する			

DAT:直接クームス試験、LISS: low ionic strength solution

### (3) 寒冷凝集素症 (CAD)

CADでは前述の通り、貧血は軽度～中等度の例が多いが、感染後では高度のことがある。球状赤血球もみられるが顕著ではない。赤血球の自己凝集は特徴的な所見で、塗抹標本上のみならず採血管の壁面で凝集によるざらつきが観察され、加温によって凝集は可逆的に消失する。凝集のため赤血球沈降速度の高度促進も認められる。MCVの不自然な高値に注目する<sup>102)</sup>。血清補体価は消費のため低値となる。CADを誘導する寒冷凝集素の大半はIgMであり、赤血球に反応して凝集を起こす。凝集を起こしうる血清の最大希釈倍率で凝集素価(titer)を表現する。4°Cだけでなく、37°C、30°C、室温(20°C)での凝集素価をみると病原性の推測に有用な温度作動域(Thermal amplitude: TA:凝集の検出される最低～最高温度)を同定できる。4°Cでの寒冷凝集素価が一般的

にもっとも高値となるが、臨床症状の発現には力価よりも TA や補体活性化能が重要であり、凝集素価と溶血所見とは相関が乏しい<sup>103)</sup>。正常者にも微量の寒冷凝集素が存在し、寒冷凝集素価が 4℃で通常 32 倍まで検出され、室温(20℃)では通常凝集は認められない。寒冷により露出した皮下の毛細血管内の血液は 28℃くらいまで低下するといわれており、健常者では症状を呈さない。一方、病的意義(寒冷溶血を引き起こす)のある寒冷凝集素は、血清中の寒冷凝集素活性は通常 1,000 倍以上の高凝集素価を呈し、温度作動域も 30℃以上に上昇し、37℃でも凝集素活性を有する場合もある。また、室温で CAD 患者血清と O 型赤血球を生食法で反応させると 98%が凝集を呈する(DAggT 陽性)<sup>3)</sup>。病的意義がある寒冷凝集素のスクリーニング検査として、室温での直接凝集試験(direct agglutination test: DAggT)が提唱されている<sup>16)</sup>。すなわち、患者血清(37~40℃下で分離)と生食で 3~5%に調整した O 型赤血球を混和し、室温(20~24℃)に 30~60 分程度放置後、遠心し凝集を観察する(もしくは 2 時間静置後凝集を観察する)。凝集が認められない場合は病的意義のない寒冷凝集素と考えられる。

凝集素価は低くても体温で活性を示す反応温度域の広い異常な凝集素が産生されると強い溶血症状を起こす。そのような病型を低力価寒冷凝集素症(low titer cold agglutinin disease)と呼ぶ<sup>104)</sup>。すなわち、通常法(4℃、生理食塩水法)で正常でも、TA を検討すると 30℃以上でも凝集活性が残ることがある。TA の検討では、37℃、30℃、室温、4℃での凝集素価を生食法で測定する。すなわち、生食で倍々希釈した患者血清と、生食で 3~5%に調整した O 型赤血球を混和し、37℃で 30~60 分反応後、遠心し凝集を観察する。凝集の認められた最高希釈倍率を 37℃での寒冷凝集素価とする。その後、30℃に 30~60 分反応後、同様に凝集素価を測定する(もしくは 2 時間静置後凝集を観察する)。室温、4℃(60 分~オーバーナイト)でも同様に凝集素価を測定する。凝集素価が正常もしくは軽度上昇でも、TA が拡大、すなわち 30℃以上での凝集が認められる場合は低力価寒冷凝集素症と診断される<sup>3, 105, 106)</sup>。アルブミン法では、生食の代わりに 22% (または 30%) アルブミン液を用いて血清と赤血球の希釈を行い、生食法で検出できない凝集素価の上昇や温度作動域の拡大を検出できることがある<sup>107)</sup>。低力価寒冷凝集素症ではステロイド薬への反応が良好との報告がある。IgG や IgA 寒冷凝集素による症例も知られている<sup>84)</sup>。

#### (4) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH)

PCH では、発作中と発作直後の直接抗グロブリン試験は補体成分(主に C3d)による陽性を示す<sup>93, 94)</sup>。寒冷条件下で行えば間接抗グロブリン試験も抗 IgG で陽性となる。DL 抗体は体温条件では解離するが、室温では IgG に対する直接抗グロブリン試験が弱陽性を示すこともある。病勢が極めて一過性なため、免疫血清学的な精査の機会を逸することもままあるため、早期に複数回の検査が推奨される。欧米では小児の AIHA で DL 抗体が検出されるのは 5~40%という<sup>93-95)</sup>。急激発症では貧血の進行が速く、網赤血球増加を認めない例や網赤血球減少例がある。球状赤血

球や凝集もみられる。白血球や血小板の赤血球への付着像や好中球による赤血球貪食像を認めることがある<sup>94,108)</sup>。貪食像は buffy coat で検出しやすい。血清補体価は消費のために低下する。

DL 抗体の検出は、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。血液検体として PNH 血球や酵素処理血球を用いると感度が高くなるとされている。病勢が極めて一過性であるため、免疫血清学的な精査の機会を逸することもあり、繰り返しになるが、疑った場合は早期に複数回の検査を行うことが望ましい。患者血液で行う直接 DL 試験<sup>注1)</sup>と患者血清中の DL 抗体を証明する間接 DL 試験<sup>注2)</sup>がある<sup>1,105)</sup>。間接法の方が感度は高いとされている。

注1) 直接 DL 試験: 患者血液 (抗凝固剤未添加) 5mL を 2 本採血し、それぞれ 0°C、37°C に 30 分静置後、2 本とも 37°C で 30 分静置し、1,000g、5 分遠心し、冷却分のみ溶血が認められれば、DL 抗体陽性とする。患者血液中の補体成分が消費され著しく減少していると偽陰性を示すことがある。

注2) 間接 DL 試験: 37°C で分離した患者血清を準備。2 本の試験管に 10% O 型洗浄赤血球浮遊液 1 滴と患者血清 5 滴と新鮮正常血清を 5 滴入れる (試験用)。別の 2 本の試験管に 10% O 型洗浄赤血球浮遊液 1 滴と新鮮正常血清を 10 滴加える (コントロール用)。試験用とコントロール用各 1 本ずつを 0°C で 30 分静置後、37°C で 30 分静置。ほかの試験用とコントロール用各 1 本ずつを 37°C で 1 時間静置。4 本の試験管を 1,000g、5 分遠心し、冷却した試験用のみ溶血していれば DL 抗体陽性とする。寒冷凝集素症の 15% 程度で DL 試験が偽陽性を示す報告がある。PCH の自己抗体は通常 20°C 以下の温度作動域であるため、0°C の代わりに 25°C に置いた検体を 37°C に静置して、溶血が起こる場合は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見られない<sup>3)</sup>。

## 2) 骨髄所見

定型的には強い正赤芽球過形成像を示すが、急激発症例などでは、赤芽球増加がなく、逆に減少のこともある。基礎疾患に応じた所見がみられる。

## 3) 血液生化学所見

赤血球破壊亢進を反映する所見がみられるが、AIHA に特異的なものはない。間接型優位の高ビリルビン血症、LDH 上昇 (I、II 型優位)、AST 上昇、ハプトグロビン低下などをみる。総胆管結石症の合併例などを除き、総ビリルビン値が 5mg/dL を超すことは少ない。LDH/AST 比は通常 30 以上となる<sup>109)</sup>。ハプトグロビン 25mg/dL 未満での溶血の検出感度は 83%、特異度 96% と報告され

ている<sup>110)</sup>。多クローン性高 $\gamma$ グロブリン血症もしばしば認められる。糖化ヘモグロビン(HbA1c)は赤血球寿命に影響されるため、溶血性貧血では低値を示し、基準値以下の場合には重篤で予後不良を示唆する<sup>111,112)</sup>。

#### 4) 免疫血清学所見

基礎疾患が明らかでなく特発性とされる場合でも、RA テスト、サイロイドテスト、ミクロゾーム抗体（抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体半定量）、抗核抗体、寒冷凝集素などはしばしば陽性所見を示す。CRP の陽性化例も少なくない<sup>8)</sup>。梅毒血清反応の生物学的偽陽性もみられる。

## 9. 治療

### 1) 治療計画の概要

AIHA の病因や病態発生は病型により異なり、それぞれに対応した治療法の選択が必要である。温式 AIHA における自己免疫現象の成立や進展・維持機構はよく解明されておらず、治療の主体は非特異的なステロイド療法となる。原発性寒冷凝集素症において、寒冷凝集素を産生する B 細胞の増殖が明らかとなっているものの、その発生機序は分かっていない。しかしいずれも赤血球抗原に対する抗体産生を抑制するという点からは、B 細胞を標的とした様々な治療が試みられ、近年有効性が明らかとなってきている。また寒冷凝集素症において、補体が溶血に重要な役割を果たすことから、抗補体 C1s 抗体薬が開発され適応となっている。これらの治療は根治を目指すものではなく、赤血球破壊の亢進とそれによってもたらされる身体機能の障害を臨床的に許容できる範囲内にコントロールする対症療法的なものであることから、できるだけ温和で保存的なものが望まれる。ことに長い経過をとる慢性型では、患者が個々に持つ背景要因を十分に考慮した管理が重要となり、治療による患者の不利益が利益を上回ることはないよう細心の工夫が必要である。

続発性では、基礎疾患の病態改善が治療の基本となり、その治療が成功すれば溶血も自然に軽快するのが通例である。溶血のコントロールが優先される場合には、特発性に準じた治療法を採用してよい。

### 2) 温式抗体による AIHA の治療

温式 AIHA の治療適応は、貧血症状がある場合である<sup>4, 113)</sup>。貧血が軽い場合、患者と相談して慎重な経過観察をしても良い<sup>4, 113)</sup>。

#### (1) 一次治療

症状がある温式 AIHA 患者に対して、国際コンセンサス会議報告書 2020<sup>71)</sup>と英国ガイドライン 2016<sup>16)</sup>は、一次治療として副腎皮質ステロイドのプレドニゾロンを推奨している。温式 AIHA に

に対するプレドニゾロンの大規模な臨床試験はないが、有効率は約 80%と高い<sup>16,71)</sup>。

a. 初期治療（寛解導入療法）

ステロイド薬使用に対する重大な禁忌条件がなければ、プレドニゾロン 1mg/kg を連日経口投与する。4 週を目安とするが反応の遅速によって 2 週前後の幅を持たせてよい。これにより約 40% は 4 週までに血液学的寛解状態に達する。この期間でも、高齢者では特に感染・糖尿病・消化性潰瘍・心血管系合併症などが出現するおそれがあるので、十分な監視と迅速な対応が必要である。治療開始から 2~3 週間で血清ヘモグロビン値の回復が見られたら、副作用を避けるためプレドニゾロンの漸減を始める<sup>4)</sup>。ステロイド薬の減量方式に確立したものはないが、状況が許すなら急がずまた慎重なほうがよいとされる。はじめの 1 ヶ月で初期量の約半量（中等量 0.5mg/kg/日）とし、その後は溶血の安定度を睨みながら 2 週に 5mg くらいのペースで減量し、15~10mg/日の初期維持量に入る。3~6 ヶ月後までに 7.5-10mg まで減量出来たら、中止を目指してさらなる減量を進める<sup>4)</sup>。隔日投与も副作用の軽減に有用とされている<sup>3)</sup>。急性型であったり、直接クームス試験が早期に陰性化する例ではその後の減量を速めたり、維持療法を短期で打ち切ってよい。減量期に約 5%で悪化をみるが、その際はいったん中等量（0.5mg/kg/日）まで増量する<sup>89)</sup>。

なお、初発の重症例に対するステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 回 1g、1 日 1 回、3 日間）の有効性も免疫性血小板減少症と同じように期待されるが、臨床試験の成績はない<sup>4)</sup>。温式 AIHA 患者 7 名を対象にしたデキサメタゾンパルス（1 回 40 mg、4 日間）の研究報告<sup>114)</sup>はあるが、免疫性血小板減少症と比べて大規模な臨床試験成績はなく、一次治療として推奨しない。

海外で温式 AIHA に対して副腎皮質ステロイド単剤と、リツキシマブ併用プレドニゾロンの 2 つの Phase 3 試験結果が発表されている<sup>115,116)</sup>。デンマークの Phase 3 オープンラベル試験では、新規に診断された温式 AIHA 患者 64 名を、リツキシマブ併用プレドニゾロン群（32 名）とプレドニゾロン群（32 名）に分けた。リツキシマブは 1 回 375 mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 週間投与した<sup>115)</sup>。治療開始から 12 か月後の有効率は、リツキシマブ併用プレドニゾロン群が 75%、プレドニゾロン群が 36%と統計学的に有意差を認めた（ $p=0.003$ ）<sup>115)</sup>。さらに、無再発生存期間は、リツキシマブ併用により改善した（ $p=0.02$ ）<sup>115)</sup>。2016 年にフランスから温式 AIHA に対するリツキシマブの二重盲検化プラセボ対照 Phase 3 試験の成績が発表された<sup>116)</sup>。温式 AIHA 患者 32 名がプレドニゾロン治療後に、プラセボ群（16 名）とリツキシマブ群（16 名）に分けられた。リツキシマブは 1 回 1,000 mg を Day 1 と 15 に投与した。治療開始 12 か月の有効率は、リツキシマブ群 75%とプラセボ群 31%と有意差を認めた（ $p=0.032$ ）<sup>116)</sup>。両試験において、リツキシマブによる有害事象の増加と重大な有害事象を認めなかった。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、一次治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマ

ブ併用を検討しても良い（適応外）<sup>4, 71, 113</sup>）。

#### b. 維持療法

問題なくステロイド薬を初期維持量まで減量したら、網赤血球とクームス試験の推移をみて、ゆっくりとさらに減量を試み、平均 5mg/日など最少維持量とする。この期間に 10～12%で悪化や合併症の出現をみる。その後の長い時間枠での治療の進め方は一般化が難しいが、直接クームス試験が陰性化し数ヵ月以上みても再陽性化や溶血の再燃がみられず安定しているなら維持療法をいったん中止して追跡することも許される。5mg/日ないしそれ以下の最少量～微量の投与で年余にわたって安定を続ける場合もクームス試験の結果によらずいったん中止を考慮するが、慎重な判断が必要となる。その際には再燃の可能性を常に念頭において患者の理解を求め、定期的な追跡を怠らないことが重要である。網赤血球が 4%以上でヘモグロビン値も不安定なら 2～4 週ごとの追跡が必要である。増悪傾向が明らかなら、早めに中等量まで増量し、寛解を得たあと、再度減量する。副腎皮質ステロイド中止後の再発時は、プレドニゾロンの初回治療が有効であれば、10 mg/日以下を維持量として選択しても良い<sup>4, 113</sup>）。

副腎皮質ステロイド単剤で根治する症例は 3 割と少ない<sup>4, 113</sup>）。再発率が高いため、定期診察において溶血の指標であるビリルビン、LD 値も観察すると良い<sup>4</sup>）。このような方式で管理した場合、特発性 AIHA では 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。ステロイド薬の維持量が 15mg/日以上の場合、また副作用・合併症の出現があったり、悪化を繰り返すときは、続発性 AIHA の可能性を検討した後に、二次・三次選択である抗体製剤、脾摘や免疫抑制薬の採用を積極的に考える。

ステロイドが有効な場合には、長期投与が予想されるので、多彩な副作用に注意する。副腎皮質ステロイドの副作用として、体重増加、糖尿病、高血圧、高脂血症、消化管潰瘍、骨粗鬆症、不眠症、気分障害、免疫力低下などが知られている<sup>4, 113</sup>）。B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアや既感染者へのステロイド投与は劇症化や HBV 再活性化の危険性があるため、投与前にガイドラインに沿った対応が必要である<sup>117, 118</sup>）。骨粗鬆症を予防するため、5 mg 以上の長期投与例にはビスホスホネート製剤の投与が推奨されている<sup>119</sup>）が、難治性の顎骨壊死の併発に注意する<sup>120</sup>）。Vitamin D やカルシウム製剤の補充も推奨されている<sup>121</sup>）。

#### (2) ステロイド不応・不耐時の二次治療

ステロイドによる初期治療に不応な場合や維持療法に 15mg 以上を要する場合、再燃再発を繰り返す場合などでは、まず悪性腫瘍などからの続発性 AIHA や IgM 温式自己抗体による AIHA の可能性を検索する<sup>122, 123</sup>）。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。二次治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術（脾摘）、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質

ステロイド単独療法で一次治療を受け、無効あるいは初期反応後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている<sup>124, 125)</sup>。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している<sup>16, 71)</sup>。再発・難治性温式 AIHA 患者の 50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である<sup>16)</sup>。そのため、脾摘前にアザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬（全て適応外）が試みられることが多いが、これらの薬剤をどのような順番で使用すべきかを示すデータは不足している<sup>125)</sup>。

#### a. マウス/ヒトキメラ抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）

リツキシマブは温式 AIHA に対して適応はない（令和 5 年 3 月現在）。リツキシマブは温式 AIHA に対して最もよく研究された薬剤で、154 人を対象とした 21 件の観察研究のメタアナリシスでは、温式 AIHA 患者の全奏効率は 79%であった<sup>126)</sup>。患者の約半数は副腎皮質ステロイドが併用され、21 件中 20 件の研究では、1 回 375mg/m<sup>2</sup> を毎週 4 週間連続で投与される標準的なリツキシマブレジメンである<sup>126)</sup>。奏効には数週間を要することもあり、1~2 年後の再発率は 14~25%<sup>127-129)</sup>、30 ヶ月で 50%と報告されている<sup>130)</sup>。リツキシマブ 1g を 1 日目と 15 日目に投与するレジメンも同様の総投与量となり、奏効率もほぼ同じである<sup>116)</sup>。

リツキシマブの投与量はリンパ系腫瘍に対する標準量が基本となっているが、関与するリンパ球の全体量は AIHA ではリンパ球系腫瘍に比較すると極端に少量であると予想される点や、薬剤費、投与に関わる副作用の軽減の点からも低用量での臨床試験の進展が期待される。低用量のリツキシマブによる特発性 AIHA の初期治療と二次治療に関する前向き研究が報告された<sup>128, 131, 132)</sup>。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(100mg、4 週毎投与) のリツキシマブに短期間のステロイド投与を併用したところ、6 か月後 94%、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月後に 100%の有効率が認められ、無再発生存率は 1 年までは 89%、24 ヶ月、36 ヶ月まで 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<sup>128, 131)</sup>。その後同じプロトコールで 13 症例を増やし、中央値 53 ヶ月(6~120 ヶ月)観察したところ、開始後 3 年で 80%以上の全奏効率が得られた<sup>132)</sup>。投与量や使用法について国内の共同試験が待たれる。リツキシマブ療法による重篤な副作用の報告はないが、B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアや既感染者への投与は劇症化や HBV 再活性化の危険性があるため、投与前にガイドラインに沿った対応が必要である<sup>117)</sup>。リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には、脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている<sup>71)</sup>。リツキシマブ不応例に対する脾摘例の解析から、脾臓における B 細胞活性化因子 BAFF が再発に関与している可能性が示されている<sup>133)</sup>。

#### b. 脾摘

脾は感作赤血球の傷害を強め、それを処理する主要な場であると同時に自己抗体産生臓器でもあるので、脾摘は古くから行われてきた。しかし、脾摘後には脾が果たした役割の一部は肝や骨髄の網内系細胞によって代行されるので、脾摘のみで病態の消失を期待することはできない。脾摘は特発性温式 AIHA 患者の約 70%が奏効し、40%が完全寛解に至る<sup>16)</sup>。温式 AIHA 患者の 3 分の 1 は脾摘後に再発するが、長期寛解（10 年以上）の可能性は不明である<sup>88,134)</sup>。日本では特発性 AIHA の約 15%で脾摘が行われ、選択順位は二次・三次選択が相半ばした。発症から脾摘までの期間は 0.4~8.5 年（中央値 2.3 年）で、短期（1~2 ヶ月）および長期（6 ヶ月~年単位）の主治医評価で有効とされたのは約 60%である。脾摘の理由は、ステロイド薬依存性、副作用/合併症、悪化の反復が多く、また有効と判定した理由は、ステロイド薬の減量効果、悪化・再燃の阻止、溶血のコントロールが容易となった、などが主なものである。Evans 症候群で血小板減少への効果も期待して行うことがある。摘出脾の重量は 100~800g で、脾サイズは脾摘効果と相関しない<sup>135)</sup>。文献報告での有効率も総体としてみると 60%程度である<sup>1,3)</sup>。脾摘後にクームス試験が陰性化することがあるが、脾摘が AIHA の自然歴を有意に変えることはないとする見方が一般的である。最近では経腹腔鏡的アプローチで比較的安全かつ容易に行うことができる<sup>136)</sup>。脾摘後、特に最初の 1 年間は、重症感染症のリスクが高い<sup>134)</sup>。これは、抗菌薬の予防投与とワクチン接種によって減少させることができる<sup>137)</sup>。また、感染症の迅速な治療と動物、ダニ、蚊に刺されないようにするための教育が必要である<sup>71)</sup>。肺炎球菌による感染症の発症予防のために、23 価肺炎球菌ワクチンを特発性血小板減少性紫斑病の脾摘例に準じて脾摘 4 週間前までに接種することが強く推奨される<sup>138)</sup>。脾摘後の静脈血栓塞栓症（VTE）の全体的なリスクは、溶血性貧血の患者ではより高く<sup>139,140)</sup>、術後の門脈または脾静脈血栓症のリスクも高く、術後の血栓予防の期間延長を検討すべきである<sup>141)</sup>。脾摘に不応の場合は副脾の検索も必要となる。

### c. 免疫抑制薬

免疫抑制薬は抗体産生抑制の目的でステロイド薬と併用して投与される。アザチオプリンの標準的な 1 日の投与量は 1-2mg/kg で、奏効率は 71%（22/31:広義の AIHA）<sup>85)</sup>、60%（9/15:温式 AIHA）<sup>88)</sup>と報告されている。チオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）欠損は骨髄毒性のリスクを高めるため、治療開始前に除外診断する必要がある。検査ができない場合は、1 日 50mg から投与を開始し、好中球減少がない場合は 150mg の最大投与量まで漸増することができる<sup>71)</sup>。シクロスポリンの一般的な初回経口投与量は 2.5mg/kg を 1 日 2 回で、広義の AIHA に対する奏効率は 58%（7/12）と報告されている<sup>85,142)</sup>。ミコフェノール酸モフェチルは臓器移植の急性拒絶反応の防止に用いられるプリン拮抗薬であるが、通常、500mg を 1 日 2 回投与し、無効時は 1g を 1 日 2 回まで漸増する。小規模ケースシリーズで報告された奏効率は、

100% (4/4:広義の AIHA)<sup>85)</sup>、25% (1/4:温式 AIHA)<sup>88)</sup>、67% (AIHA と CAD の混合)<sup>143)</sup>であった。いずれの薬剤も適応外である。

### 3) 冷式抗体による AIHA の治療

#### (1)CAD(原発性と続発性)一般的な治療

##### a. 寒冷回避

CAD の治療管理では、貧血症状、輸血依存、末梢循環障害などの重篤な症状がなければ、保温が最も基本的であり、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る。輸血や輸液の際の温度管理も重要である。これらは患者、医師の経験や発症のメカニズムに基づいており、これらの方法が有効であるかを評価した臨床試験はない<sup>144,145)</sup>。症例レベルでは、冷却により眼球結膜の血管内での凝集が観察されること<sup>146)</sup>や低温室での 15 分間の暴露で先端チアノーゼが誘発されること<sup>147)</sup>が報告されている。また、患者ヘモグロビンの最高値は夏に、最低値は冬に観察されることも寒冷条件が病態に影響することを裏付けている<sup>148)</sup>。

皮膚温は腋窩と比べて手指の、さらに足趾が気温の影響を受けやすく、動物実験では気温が 25°C 以下になると皮膚温が急激に低下するとともに皮膚血流量が減少することが確認されている<sup>149)</sup>。皮膚血流量の減少は四肢での動脈と静脈の対向流機構による熱交換を促進して末梢側での皮膚温低下を助長し、さらなる四肢全体の皮膚温低下により、特に温度作動域が体温により近い寒冷凝集素での広範囲での凝集を増悪させる原因となると考えられる。

輸血および点滴は体温付近まで温め、体温低下が避けられない外科手術では予防的血漿交換の検討が必要であるとされてきた<sup>150)</sup>。加温が可能なカテーテルの使用も考えられるが血栓症のリスクがあるとされ<sup>151)</sup>、血栓症リスクの高いとされる CAD では注意が必要である<sup>44)</sup>。今後は体外循環を要する術前の抗 C1s 抗体スチムリマブ投与による効果が期待される<sup>152)</sup>。

北欧の CAD 患者調査では寒冷回避だけでは不十分で、薬物療法や可能であれば転居も勧めるとされるが<sup>153)</sup>、本邦においては寒冷回避によりまず末梢(手足先端部)で凝集を防ぐことは極めて有効であると考えられる。

##### b. 副腎皮質ステロイド

CAD に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性は温式 AIHA に比しはるかに劣り(14~16%程度)、反応しても寛解維持に多量の投与が必要となることが多いため<sup>144)</sup>、副腎皮質ステロイドを投与しないことが望ましい。CAD に対する副腎皮質ステロイドの有効性と安全性に関する前向き研究と系統的レビューはない<sup>4)</sup>。後ろ向き研究となるが、ノルウェーの CAD 患者 86 名について解析した結果、副腎皮質ステロイドの有効性は 5 名(14%)と乏しかった<sup>153)</sup>。なお、この 5 名中 4 名が骨髄検査で悪性リンパ腫と診断され、残りに 1 名は生検を受けていなかった

153)。2020年に発表されたCAD患者232名を対象にした5ヵ国24施設を対象にした国際疾患登録研究において、副腎皮質ステロイドが予想より多く73名(31.5%)の患者に処方され、有効率は16%と低かった<sup>79)</sup>。有効性が低い副腎皮質ステロイドが、依然として多くの患者に処方されていたのは残念である<sup>79, 154)</sup>。2016年の英国ガイドライン<sup>16)</sup>と、2020年に公表された成人の自己免疫性溶血性貧血に関する国際コンセンサス会議報告書<sup>71)</sup>において、CADに対する副腎皮質ステロイドの有効性は乏しく、長期投与は多彩な副作用(体重増加、糖尿病、免疫力低下、高脂血症、気分障害、不眠症、白内障、胃潰瘍など)を合併するため、投与を避けることが推奨されている。低力価寒冷凝集素症ではステロイド薬が温式AIHAに劣らぬほど有効であると報告されているが<sup>104, 155)</sup>、クームス陰性温式AIHAが合併している可能性がある。

#### c. 脾摘

寒冷凝集素症における血管外溶血は主に肝臓でおこるため、摘脾は通常適応とはならない<sup>16)</sup>。IgG型のまれな寒冷凝集素症や37°Cで酵素処理赤血球を溶血する寒冷凝集素症で有効であったとの報告はある<sup>1)</sup>。

#### d. CASにおける原病治療

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る。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<sup>156)</sup>。

### (2)CADに対する薬物治療

寒冷回避を行っても臨床症状を伴う場合は、治療介入を検討する。CADに対して標準治療は確立しておらず、臨床症状(貧血、末梢循環障害など)や全身状態に応じて治療薬を選択する。治療薬は大きく抗補体薬(スチムリマブ)とB細胞を標的としたものに分けられるが、スチムリマブ以外は適応外使用である。溶血性貧血に対して抗補体薬(スチムリマブ:適応)、B細胞を標的とした薬剤(適応外使用)が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合はB細胞を標的とした薬剤(適応外使用)が推奨される。

#### a. スチムリマブ

スチムリマブは補体C1sに対するモノクローナル抗体薬で、CADにおける溶血機序である補体古典経路を阻止することで貧血を改善する<sup>152)</sup>。24例の前方非盲検単群試験では、13例(54%)がHb 12g/dL以上への正常化、またはベースラインからの2g/dLの上昇改善が認められ、さらに6例(25%)では1g/dLのヘモグロビン上昇が認められた。同様の有効性が少数例を対象に報告され<sup>157, 158)</sup>、42例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験でも、スチムリマブ投与群がプラセボ投与群に比し、有意に貧血と倦怠感を改善したと報告されている<sup>159)</sup>。抗補体C5抗体薬と同様に莢膜菌に対する易感染性が懸念され、髄膜炎菌、肺炎球菌に対

する定期的なワクチン接種が必要だが、髄膜炎菌感染症など、目立った合併症は報告されていない。有効例において Hb の回復は速やかに認められ投与期間中は持続するが、赤血球凝集による末梢循環障害の改善は期待出来ず、CAD の原因となる B 細胞クローンは減少しない。スチムリマブの適応は確立していないが、速やかに貧血を改善すべき状況や、他の治療薬が適応とならない場合に推奨される。

#### b. リツキシマブ単独療法

リツキシマブ単剤 (375mg/m<sup>2</sup> /週 x4 週投与) は全奏効率 45~54%、完全寛解率 4~5%で Hb 回復の中央値は 3~4.5g/dL、効果持続期間は 6.5 ヶ月~11 ヶ月と比較的短い、目立った副作用は認められず<sup>160, 161)</sup>、再投与でも有効である。効果は一過性であり、継続投与が必要である<sup>144)</sup>。

#### c. リツキシマブ+ベンダムスチン療法

リツキシマブとベンダムスチンの併用は、全奏効率 71~78%、完全寛解率 40~53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かった<sup>79, 162)</sup>。Grade 3-4 の好中球減少が 33%(15/45)に見られたが、感染症は 11%(5/45)に留まり、貧血の増悪は認められなかった。比較的安全と報告されているが、高齢者や感染リスクの高い患者には注意が必要で、CAD の臨床症状が強い症例や、合併症の少ない症例に推奨される。

#### d. リツキシマブ+フルダラビン療法

リツキシマブにフルダラビンを併用すると、全奏効率 76%、完全寛解 21%、奏功期間の中央値は 66 ヶ月以上と有効性は向上するが、Grade 4 の血液学的毒性が 14%に見られ、45%で毒性からフルダラビンが減量、または中止されるなど毒性が高いため<sup>163)</sup>、第 1 選択としては推奨されない。

#### e. ボルテゾミブ単独療法

既存治療に抵抗性の CAD に対してボルテゾミブの有効性が 21 例の CAD に検討され、32%が輸血からの離脱、または Hb 2.0g/dL 以上の回復が認められた。奏功期間は 16 ヶ月で、Grade 3 以上の有害事象は 1 例だけで、忍容性も比較的良好であった<sup>164)</sup>。

#### f. イブルチニブ単独療法

イブルチニブを投与された計 15 例 (4 例 CAD、11 例 CAS) の CAD 患者が後方視的に解析された<sup>165)</sup>。イブルチニブ投与量は全例において 420mg/day で、解析時イブルチニブの投与期間は中央値で 12 ヶ月 (3~82 ヶ月)であった。1 例はイブルチニブ投与前に診断された転移性黒色腫のため死亡し、1 例は投与前に診断された Richter 症候群が形質転換したため別の治療に移行した。イブルチニブ開始後 13 例全例で Hb の改善を認め、12 例は完全寛解 (Hb 12g/dL 以上に回復)、1 例は部分寛解 (Hb 10-12g/dL または 2g/dL 以上の上昇)であった。末梢循環不

全を認めていた 9 例全例で症状が改善し、うち 8 例は治療開始後 30 日以内に、1 例は 3 ヶ月で効果が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 1 例だけで、忍容性も比較的良好であった<sup>165)</sup>。

#### g. ダラツズマブ単独療法

原発性と考えられる低力価 CAD に対してダラツズマブを用いた症例が報告されている<sup>166)</sup>。リツキシマブ、ボルテゾミブでは効果不十分であったが、ダラツズマブの継続投与により寒冷期の貧血と血清 LDH 値の持続的な改善が得られた。LPL に続発する CAD (CAS) に有効であったという症例報告もあり<sup>167)</sup>、今後の有効性・安全性の検証が期待される。

### (3) PCH の治療

小児で急性発症する PCH は寒冷曝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。小児 PCH での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また少ない。貧血の進行が急速なら赤血球輸血も必要となる。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 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となる。ステロイド不応性の PCH にエクリズマブ投与が試みられたが無効であった<sup>168)</sup>。ステロイド不応の PCH(64 歳女性)例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある<sup>169)</sup>。

### 4) 支持療法としての輸血療法

温式 AIHA の患者への輸血には、特別な注意が必要である<sup>4, 16, 71, 170)</sup>。自己抗体は汎反応性の IgG であるため適合赤血球製剤の判定が困難である。適応は限定的であるべきだが、生命を脅かす貧血の場合には輸血を控えてはならない<sup>125)</sup>。AIHA では同種抗体が産生されやすいが、同種抗体を除外すれば安全に輸血することができる<sup>171, 172)</sup>。臨床的意義のある同種抗体を産生させないために、時間が許せば Rh サブグループ (C、c、E、e) および Kell、MNS、Kidd、S/s、Duffy 抗原に関しても合致する製剤を準備することが望ましい<sup>71, 125)</sup>。妊娠歴や輸血歴、移植歴のない患者では、同種抗体を保有している可能性はほとんどないと考えられるため、緊急の場合には ABO および RhD 適合血の輸血が可能である<sup>71)</sup>。同種抗体を有している可能性がある場合は、赤血球から自己抗体を解離し、処理した血球を用いて血漿中の自己抗体を除去した後に同種抗体の同定を行う<sup>173)</sup>。

抗体の血液型特異性が既知なら、それによって供血者血液を選別することもできる。しかし多くの場合、抗体は汎反応性で型特異性が明らかでないため供血者赤血球とも反応し自己赤血球と同様に破壊される可能性が強い。また、抗体が反応する血液型抗原を欠く供血者赤血球はしばしば患者赤血球にない別の血液型抗原を持ち、したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある。さらには、同種輸血により自己抗体の出現が促されるとの指摘もある<sup>38)</sup>。

しかし実際には、温式 AIHA で反復輸血を受けた多数例について同種抗体の出現率や輸血直後の溶血増悪の有無を検討すると、ほかの理由で頻回輸血を行った場合と比較して、それらの頻度は決して高くなかったとの観察から、温式 AIHA で適合血が得難い場合でも、過剰におそれるにはあたらないとの考えもある<sup>174, 175)</sup>。

いずれにしろ、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る。過剰投与は心不全を惹起するのみではなく、溶血量の増大も引き起こすため、生命維持に必要なヘモグロビン濃度の維持を目標に行う。重症 AIHA における輸血の開始基準を一律に定めるのは困難で、意識の混迷などは貧血の悪化を示唆する重要な臨床所見であるため、その際には直ちに輸血が必要である。しかし、若い健常者で溶血の進行が緩徐であれば、ヘモグロビン濃度を 4g/dL 以上に、50 歳以上では 6g/dL 以上に保つように輸血をする<sup>176)</sup>。輸血速度も、可能であれば、1ml/kg/時間以下が望ましい<sup>3)</sup>。安全な輸血のため、輸血用血液の選択についてあらかじめ輸血部門と緊密な連絡を取ることが勧められる。

同種抗体の有無を確認するためには、血清中の自己抗体を患者自己血球により吸収する必要がある。一般に酵素処理した血球を用いると、自己抗体の吸収効率は上昇する。ZZAP 法は、患者血球に結合している自己抗体の除去と酵素処理が同時に行えるため、有用な手技である<sup>171)</sup>。また、PEG を用いた自己抗体吸収法も利用されている<sup>177)</sup>。このようにして自己抗体を除いた血清を用いて不規則抗体検査を行うことにより同種抗体の有無の判定と、存在する場合にはその同定が可能となる<sup>171, 176)</sup>。しかし、極度の貧血のため吸収に必要な量の患者血球が十分に得られない場合がある。また過去 3 ヶ月以内に赤血球輸血が行われると、自己血球に混在する輸血赤血球が検査時に同種抗体を吸収してしまう可能性が指摘されている。このような場合は、患者血球の代わりに患者と同じ血液型の血球を吸収に用いる<sup>171, 176, 178)</sup>。また、患者と臨床的に意義のある血液型 (Rh、Kidd、Duffy、Diego など) が同型の製剤を輸血する場合もあり<sup>179)</sup>、DNA タイピングも有効である<sup>180)</sup>。

寒冷凝集素症患者では、注意事項が異なる。自己抗体は一般的に 37°C では反応しないが、臨床的に意味のある同種抗体は反応するため、37°C に加温した状態で適合試験を行うことにより正確に適合血の判定が可能となる<sup>171)</sup>。輸血時に生体内が冷却されると、ドナー赤血球だけでなく患者赤血球も凝集・溶血を起こす可能性がある。患者および輸血を行う四肢を保温する必要があり、輸血時に血液ウォーマーを使用することが推奨される<sup>16, 71, 154)</sup>。但し血液は 42°C 以上に熱せられると溶血しやすくなり<sup>181-183)</sup>、加温器の故障 (温度超過) による溶血性副作用も報告されていることから<sup>184)</sup>、適切な加温装置が用意できない場合は、四肢を保温しながら室温でゆっくりと (1ml/kg/時間以下) 輸血する方が安全である。

## 10. 臨床経過

AIHA 患者は、個々にみれば経過や予後をある程度予測することは可能であるが、集団として扱う場合一般に予測困難で<sup>185)</sup>、初診時の病像や所見から経過や予後を確実に判断することは容易でない。臨床的な重症度も多くの要因を考慮して総合的に判断する<sup>186)</sup>。

### 1) 温式 AIHA

一般論として、小児と成人では臨床経過に顕著な差がみられる。

#### (1) 小児例の臨床経過

小児の AIHA は概して急性一過性の経過をとり、しばしばヘモグロビン尿を呈するが、多くは 3 か月までに自己限定的に終息する。その傾向は、感染に続いて発症する幼少児の場合に顕著で、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<sup>187)</sup>。小児の AIHA の 80%は温式 AIHA で約 80%がステロイドに反応するが、2歳未満や 10 代では治療抵抗性を示す。死亡率は 10-15%から 2-4%に改善したが、難治例の死亡も報告されている<sup>188-190)</sup>。血小板減少の合併 (Evans 症候群) は 2nd line 治療のリスク因子で、病因に遺伝子異常が関与している可能性も高い<sup>191, 192)</sup>。小児 AIHA は先行感染を持つものが半数で、温式 AIHA では猩紅熱、ムンプス、インフルエンザ、COVID-19<sup>193)</sup>、ワクチン接種などが、冷式では肺炎、中耳炎があげられるが軽微な上気道感染も少なくない。小児 AIHA では摘脾も有効だが<sup>194)</sup>、成人よりやや死亡率が高く (1.7% vs. 1.3%) できるだけ避けたい<sup>195)</sup>。リツキシマブ、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、mTOR 阻害薬など他の治療法の有効性も小児例で報告されている<sup>196-198)</sup>。治療抵抗性の場合には先天性免疫異常症 (IEI) などの基礎疾患を疑う<sup>199-201)</sup>。2011 年、フランス全土 (26 施設) の小児 AIHA 患者 265 例の観察研究が報告された<sup>187)</sup>。診断時の年齢は中央値で 3.8 歳。74%が直接クームス試験で IgG±C3d 陽性。8%に血縁関係があり、第 1 度近親者の 15%に免疫疾患を認めた。60%の児は発症前に発熱や体調不良を認め、31%に脾腫、19%に肝腫大を認めた。病初期の網赤血球減少が 39%に認められた。Evans 症候群の合併は 37%、感染後の AIHA 発症は 10%、免疫疾患に続発した AIHA は 53%、特発性 AIHA は 28%であった。診断から 3 年間 (中央値) の観察期間で、4%が死亡し、28%が治療依存性、39%は完全寛解状態であった。多変量解析で、IgG クームス陽性が無再発生存率のリスク因子であった。一方、C3d のみ陽性患者の 2 年後の寛解率は 71%であった。

#### (2) 成人例の臨床経過

成人の温式 AIHA は多くが慢性経過をとるが、急性と考えられるものもある。しかし発症・診断時に急性・慢性を的確に予測することは困難である。慢性ではしばしば悪化や再燃がみられ、それを反復する。数年以上の経過中にほかの自己免疫疾患が加わって免疫異常のスペクトルが広

がり、SLE などへ移行を示すことがある。また、隠れた基礎病態が顕性化して、悪性リンパ腫などのリンパ増殖性腫瘍<sup>202)</sup>や固形がん<sup>55)</sup>が経過中に新たに診断される場合もある。病像移行は10～20年までに約30%にみられ、半数以上がSLEであった<sup>2, 203)</sup>。特発性AIHA 308例の後方視研究では、再発リスク因子として重症貧血、血栓症のリスクとして発症時の重症貧血や血管内溶血や脾摘、生命予後リスクとして重症感染症、急性腎不全、Evans 症候群合併、4種類以上の多治療が示されている<sup>85)</sup>。

悪性リンパ腫の出現に関しては107例(特発性67、続発性40)の追跡で19例(18%)に認められ、その期間は中央値26.5ヵ月(9～76ヵ月)で、高年齢、自己免疫疾患の存在、単クローン性IgMの検出がリスク因子とする報告がある<sup>204)</sup>。固形がんは続発性AIHAの基礎疾患として多くはないが、臨床的に因果関係が認められる症例報告が少なからず認められ、腫瘍随伴症候群(paraneoplastic syndrome)の一つとされている<sup>27)</sup>。

AIHAの長期経過を前方視的に追跡した成績は少ない。小児を含む特発性AIHAを前述の治療計画によって管理したときの成績では<sup>186, 205)</sup>、ステロイド薬大量単独で初期治療を行い、観察期間が平均3.8年の94例では、①治癒：治療中止またはステロイド薬微量投与で直接クームス試験陰性化が1年以上持続し、溶血の再発を認めない(47.9%)、②血液学的寛解：直接クームス試験は問わず、維持量以下のステロイド薬で寛解状態が安定して続く(23.4%)、③部分寛解または非寛解：維持量以上のステロイド薬が必要か溶血の悪化・再燃を繰り返す(20.2%)、④早期死亡：診断/治療から1年以内に死亡(8.5%)、であった。また、後方視的に収集した別の集団で10年以上追跡した生存中の症例について最終時点で病態の活動性は、①治癒と判定が14%、②クームス試験は陽性が持続するが血液学的寛解状態を維持が61%、③部分寛解・非寛解状態が25%、であった。治療の継続状況は、①薬物治療を中止が40%、②継続中が60%で、主としてステロイド薬の少量以上の投与であった。また、70～75%は年齢に応じたほぼ正常な日常生活が可能であった<sup>2, 203)</sup>。特発性温式AIHAはステロイド薬の長期投与に耐えられるときは、ステロイド薬単独によって短期のみならず長期管理も可能なことが示されるが、そうでない場合の最善の管理法については明確ではない。

AIHA症例にみる合併症の多くは疾患自体によるものより、ステロイド薬や免疫抑制薬の長期使用に関連するものがほとんどで、感染、消化性潰瘍、心血管障害、脳血管障害、肥満、糖尿病<sup>206)</sup>、高血圧、静脈血栓塞栓症<sup>207)</sup>、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、出血傾向などがあり、これらは死因としても重要である。また、温式AIHAでは10～20%に血栓症の合併が報告されており、多くが深部静脈血栓症であるが、動脈性のものも認められる<sup>85)</sup>。脾摘後や抗リン脂質抗体が存在すると血栓リスクがあがるが、これらがなくても依然血栓症のリスクが高いことから<sup>85, 208, 209)</sup>、温式AIHA自体に血栓症のリスクがあると考えられている。

## 2) 寒冷凝集素症 (CAD)

原発性 CAD は基本的に高齢者に多く予後は楽観できないものの、自然寿命を著しく短縮するとは考えにくいとする報告もある<sup>210)</sup> またこれまで、原発性 CAD の 75% に B 細胞性腫瘍 (約半数にリンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL)) 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免疫固定電気泳動で M 蛋白の有無や、骨髄穿刺・骨髄生検を施行してクローン性 B 細胞増殖の有無を確認しておくことが望ましいと指摘されてきた<sup>153, 210, 211)</sup>。しかし最近の報告では、原発性 CAD の病態は既存のリンパ系腫瘍とは独立した良性のリンパ増殖性疾患 (CAD associated lymphoproliferative bone marrow disorder: CAD 関連 LPD) であることが明らかとなり<sup>54, 79, 212)</sup>、WHO 分類第 5 版において、単クローン性免疫グロブリン血症の一種として記載されるに至った<sup>68)</sup>。こうしたことから現在の診療では、CAD の鑑別において免疫固定法での M 蛋白の有無の確認や、骨髄穿刺、骨髄生検による評価は必須といえる。(CAD と LPL の鑑別についての詳細は 6.病態と溶血 2) 冷式抗体による溶血 (1)寒冷凝集素症 a.原発性 CAD : page を参照) 一方、EB ウイルスやマイコプラズマなどの感染症や悪性リンパ腫に続発する CAD については、原発性 CAD と区別するために、CAS(cold agglutinin syndrome)の呼称が提唱されている<sup>4, 145)</sup>。CAS においては、感染症に伴うものは 2~3 週の経過で消退し再燃は通常みられない。悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。なお、治療経過中に血栓症の合併に留意する必要がある。わが国の CAD 患者の血栓塞栓の発生率は対照群 (非 AIHA 患者) が 17.9% であるのに対し 34.9% と多く、動脈系血栓 (特に心筋梗塞) が約 25% と対照群の約 5 倍の発生率であることが示されている<sup>44)</sup>。

## 3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH)

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<sup>95)</sup>。強い血管内容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極めて稀である<sup>94, 213, 214)</sup>。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<sup>1, 3)</sup>。

## 4) 温式 AIHA でのクームス試験の陰性化

直接クームス試験は温式 AIHA の病態を端的に反映する指標であり、その陰性化は多くの場合溶血病態がサブクリニカルなレベルに鎮静化したことを示す。前方視研究の温式 AIHA 全体では 1 年までに約 40% で陰性化がみられ、さらに年単位の後に陰性化する例もある (図 7)<sup>2, 43)</sup>。陰性化しなくても次第に溶血が鎮静化することも稀でない。特発性 AIHA での直接クームス試験陰性化は 1.5 年で 40%、5 年で 50%、8 年で 62% である<sup>186)</sup>。直接クームス試験の陰性化に関連する要因を検討すると、診断/治療から 1.5 年までの陰性化については、発症の仕方 (急激発症)、発症年齢 (若年者)、性別

(女性)、間接クームス試験(陰性)が有意であった(図8)<sup>43)</sup>。自己抗体の種類と陰性化率の関係では、IgG+補体が最も陰性化しにくく27%、IgG単独が43%、補体のみ43%、広範囲抗血清のみ82%であった<sup>2)</sup>。IgGのサブクラス別による違いについては、明らかにされていない。

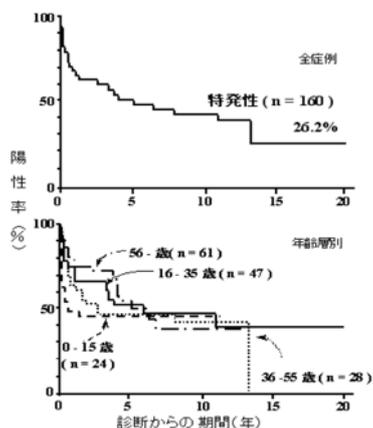


図7 特発性温式 AIHA における直接クームス試験の陰性化：  
上段は全症例、下段は年齢層別に示した<sup>2, 43)</sup>。

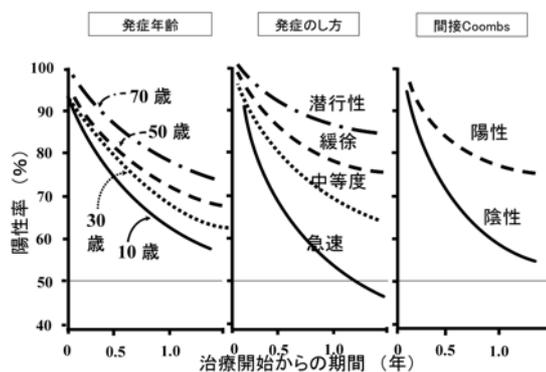


図8 直接クームス試験の陰性化に関連する要因：特発性温式 AIHA で治療から1.5年までの陰性化について検討した<sup>2, 43)</sup>。

### 11. 長期予後と自然歴

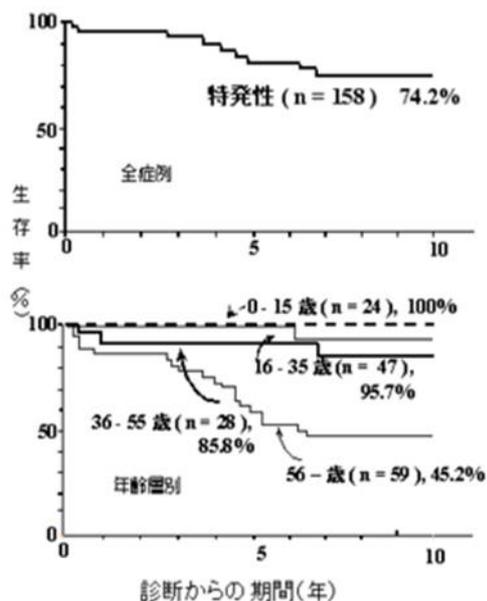


図9 特発性温式 AIHA の生存曲線：  
上段は全症例、下段は年齢層別に示した<sup>204)</sup>。

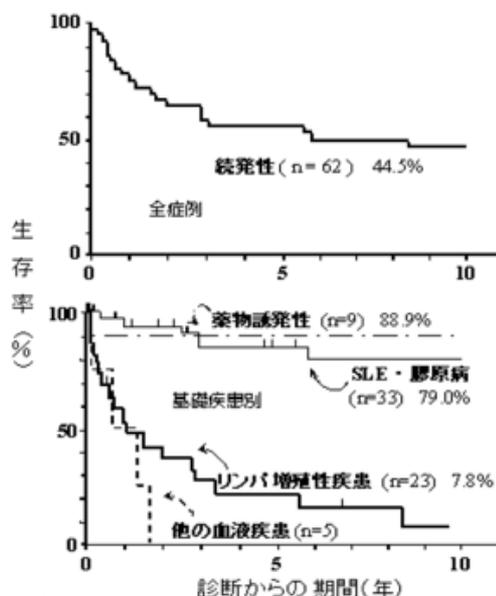


図10 続発性温式 AIHA の生存曲線：  
上段は全症例、下段は基礎疾患別に示した<sup>204)</sup>。

温式 AIHA の前方視症例集団で得られた生存率曲線を特発性(図9)と続発性(図10)に分けて示

す。

特発性の発症/診断から5年後の生存率は約80%である。続発性では3年までに約50%の死亡例が認められる。特発性では年齢が予後因子として重要で、高齢者の予後は相対的に不良である。続発性では基礎疾患が主要な因子となる。後方視的研究と前方視的研究の2つの症例集団は、年齢構成やステロイド薬の使用量に差があるが、それらの追跡調査の結果をまとめて表7に対比して示す<sup>2,204)</sup>。

表7. 温式 AIHA の後方視的研究と前方視的研究の二つの症例集団の追跡調査成績の比較<sup>2,204)</sup>

	コホート 1 (後方視)	コホート 2 (前方視)
1. 症例数	185(特発性152,続発性33)	223(特発性160,続発性63)
2. 集団の特徴 (特発性)	若年(平均34.2歳)、女性優位 治療計画設定なし	高齢(平均43.4歳)、性差なし 治療計画設定あり
3. 初期プレドニゾン	30 mg/日	60 mg/日
4. 観察期間 (平均)	9.67年	4.83年
5. 死亡例数	75 (40.5%) (特発性53, 続発性22)	63 (28.3%) (特発性33, 続発性30)
6. 生存率 (特発性) (K-M法) 全症例 (56歳以上)	2年; 90% (70%) 5年; 80% (50%) 10年; 70% (45%) 20年; 60% (30%)	2年; 95% (85%) 5年; 80% (60%) 10年; 74% (45%) 20年; — (-)
7. 直接Coombs試験の陰性化率 (特発性) (K-M法) 全症例 (56歳以上)	2年; 15% (15%) 5年; 25% (23%) 10年; 35% (40%) 20年; 45% (-)	2年; 35% (25%) 5年; 48% (47%) 10年; 55% (62%) 20年; — (-)
8. 摘脾実施例数(特発性)	24例(15.8%)*	20例(12.5%)
9. 免疫抑制薬使用例数 (特発性)	55例(36.2%)*	33例 (20.6%)
10. 病像移行 (K-M法) (特発性)	29.6% (25年まで)	27.8% (11年まで)
11. 最終観察時の 血液学的状態 (特発性の生存例)	治癒14%, 寛解61%, 部分寛解18%, 非寛解6%*	治癒32%, 寛解43%, 部分 寛解18%, 非寛解7%
12. 最終観察時の生活状況 (特発性の生存例)	普通53%, 軽作業15%, 不要介助6%, 要介助2%, 休養8%, 入院16%	普通72%, 軽作業5%, 不要介助7%, 要介助2%, 休養2%, 入院11%

\*のデータは昭和62年度の追跡調査時のもの

前方視的研究では、特発性159例のうち、3~4年までの死亡は20例(8%)であり、うち1年以内の死亡は9例、1年以上経過後が11例であった。死亡の15/20例は60歳以上であった。早期死亡は感染症など治療と関連する合併症によるものが目立ち、1年以上経過後では悪性腫瘍、事故など原疾患や治療との関連が希薄な原因が増加した<sup>2,204)</sup>。疾患や治療との関連が薄い死亡例を除くと、6.5年後の

生存率は85%であった。

日本の温式 AIHA 症例を長期にわたって追跡することによって得られた成績の概要を図 11 に示す。温式 AIHA の臨床経過は画一的でなく、極めて幅広くまた多様性に富み、複雑な自然歴を持つと考えられる。数年の経過で観察される病態の推移を統計的にパス解析によって検討しても、診断時の臨床病態と患者背景などの指標からその後の経過および到達する血液学的な最終像を的確に予測することは困難である<sup>204)</sup>。

クームス陽性 AIHA と悪性腫瘍に関する後方視的検討によると、AIHA100 例中、悪性腫瘍を合併した症例が 52 例(52.0%)あり、そのうち造血器腫瘍を合併した症例が 39 例(75.0%)、固形がんを合併した症例が 22 例(42.0%)であった。悪性腫瘍を複数合併した症例が 11 例(二重がん 7 例、三重がん 4 例)あり、中でも造血器腫瘍・固形がんのどちらも合併していた症例が 9 例(9.0%)認められ、固形がんの合併も少なくないことが明らかになっている。なお、AIHA 診断日を基準とすると、造血器腫瘍診断、固形がん診断のいずれもが AIHA 診断前後 6 か月間に集中していることが判明し、日常診療においては、造血器腫瘍のみならず、固形がんの検診による早期診断・早期治療が AIHA の長期予後の改善に寄与すると考えられる<sup>55)</sup>。

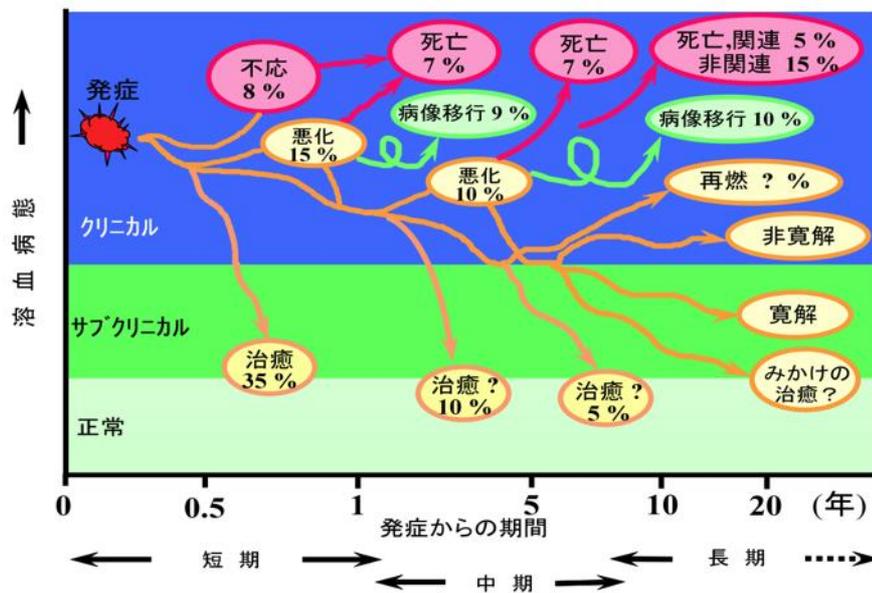


図 11 特発性温式 AIHA の長期経過と自然歴：前方視集団の追跡調査で得られた成績の概要をまとめた<sup>2, 204)</sup>。

図右端の非寛解、寛解、みかけの治癒は10年以上生存した症例のそれぞれ25%、60%、15%である。

## 12. 今後の課題と将来展望

### 1) 病態論・病因論

1970 年から 1990 年代にかけ自己免疫疾患における自己抗体や補体を介した免疫病態や TCR、

MHC、免疫グロブリンの分子構造が明らかとなった。さらに遺伝子改変マウスを用いた動物モデルの確立も自己免疫疾患の病態解明に大きく貢献した。また、AIHA を含む自己免疫疾患を発症する autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)の原因が FAS 遺伝子変異であることが明らかになるなど、ヒトの先天異常から病態の推察がなされるようになった。AIHA においては自己抗体が認識する赤血球抗原として Rh 蛋白、バンド 3、グリコフォリン A などが同定され、最近では固形癌に異所性に発現するバンド 3 が AIHA の病的抗原になることが明らかとなった<sup>28)</sup>。今後、B 細胞腫瘍、膠原病、固形癌といった続発性 AIHA の基礎疾患の違いによる発症機序の差異が、解明されることを期待したい。

一方で、病理学的・分子遺伝学的解析から CAD がモノクローナルな B 細胞による疾患 (lymphoproliferative disease:LPD)であることが明らかになり、良性疾患と悪性疾患の定義づけが難しくなりつつある。今後網羅的ゲノム解析により、AIHA の病態の解明が進むことが予想されるが、その結果と臨床病態や予後を紐づけることは容易ではないかもしれない。この点は、治療戦略や治療薬開発に少なからず影響を与えるものと考えられ、その判断は臨床的に極めて重要である。

## 2) 新たな治療法の確立

これまで温式 AIHA に対しては、副腎皮質ステロイドのみが適応となっており、セカンドライン以降のシクロフォスファミド、シクロスポリンなどの免疫抑制剤については、適応外となっている。本疾患は希少疾患であり、またこれらの免疫抑制剤については後発薬品も出ていることから、企業も適応拡大に向けた治験の実施については積極的ではなく、今後も本疾患に対する臨床評価は確立しないものと予想される。一方でリツキシマブについては海外のガイドラインにおいて、副腎皮質ステロイドに続く治療としてその評価が確立されており、今回の参照ガイドにおいても他の免疫抑制剤よりも上位とした。今後、公知申請による適応拡大を期待したい。

CAD については、抗補体 C1s 抗体薬が承認され新たな治療が選択できるようになった。治療効果として認められるのはあくまで溶血の改善であり、末梢循環障害に対する直接の効果は期待できないものの、保険診療として新たな治療薬が使用できることになった臨床的意義は大きいと思われる。

その他、抗 FcRn 抗体といった抗体薬や B 細胞シグナルの PI3K を標的とした低分子化合物やマクロファージの貪食起点に関わる Syk や BTK を標的とした低分子化合物の治験が進められており、長期にわたって治療薬の開発が滞っていた AIHA に対する治療選択が今後広がる可能性がある。今後特に、難治性 AIHA の治療薬開発は indolent B 細胞リンパ腫とオーバーラップして進められていくものと思われる。特に CAD については LPD としての疾患概念が今後確立された場合、よりその傾向が強まることが予想される。

## 参考文献

注：引用文献のうち報告書としたものは、厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班 昭和 49～51 年度（班長 三輪史朗）、厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 52～57 年度（班長 内野治人）、同 昭和 58～62 年度（班長 前川 正）、同 昭和 63～平成 4 年度（班長 野村武夫）、同 平成 5～7 年度（班長 溝口秀昭）、厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会 平成 8～10 年度（分科会長 溝口秀昭）、厚生科学研究費補助金特発性造血障害に関する研究班 平成 11～13 年度（班長 小峰光博）、厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班 平成 14～16 年度（班長 小峰光博）、厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班 平成 17～19 年度（班長 小澤敬也）、厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班 平成 20～21 年度（班長 小澤敬也）の年次研究業績報告書または総括・分担研究報告書を指す。

1. Dacie JV. The Autoimmune Haemolytic Anaemias, 3rd Ed: Churchill Livingstone; 1992.
2. 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか. 自己免疫性溶血性貧血患者の追跡調査：プロスペクティブ集団の追加解析. 1998.
3. Petz LD, Garratty G. Immune Hemolytic Anemias (Second Edition). Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
4. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. The New England journal of medicine.385(15):1407-1419. 2021.
5. 三輪史朗. 総括研究報告. 1975.
6. 前川正. 溶血性貧血分科会長報告. 1991.
7. Dacie JV, Worledge SM. Auto-immune hemolytic anemias. Prog Hematol.6:82-120. 1969.
8. 小峰光博. 後天性溶血性貧血—2) 免疫性溶血性貧血. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓：編, editor. 東京: 文光堂; 2006. p1181-1227 p.
9. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol.29(1):3-12. 1992.
10. Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, et al. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA.253(12):1746-1748. 1985.
11. Kajii E, Miura Y, Ikemoto S. Characterization of autoantibodies in mixed-type autoimmune hemolytic anemia. Vox Sang.60(1):45-52. 1991.
12. Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. Transfusion.48(10):2229-2234. 2008.
13. Worledge SM. The interpretation of a positive direct antiglobulin test. Br J Haematol.39(2):157-162. 1978.
14. Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al. Positive direct antiglobulin test in normal individuals. Vox Sang.38(2):99-105. 1980.
15. 亀崎豊実. 貧血の読み方・捉え方 実践編：貧血検査データの読み方 症例③. Medical Technology.46(11):1075-1079. 2018.
16. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol.176(3):395-411. 2017.
17. Kamesaki T, Kajii E. A Comprehensive Diagnostic Algorithm for Direct Antiglobulin Test-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia Reveals the Relative Ratio of Three Mechanisms in a Single Laboratory. Acta Haematol.140(1):10-17. 2018.
18. Sachs UJ, Roder L, Santoso S, et al. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A

- prospective study of 504 cases. *Br J Haematol.*132(5):655-656. 2006.
19. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol.*177(2):208-220. 2017.
  20. Quinquenel A, Al Nawakil C, Baran-Marszak F, et al. Old DAT and new data: positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients. *Am J Hematol.*90(1):E5-8. 2015.
  21. Jones SE. Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer.*31(5):1092-1098. 1973.
  22. Xiros N, Binder T, Anger B, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol.*40(5):437-441. 1988.
  23. McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, et al. Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion.*26(5):405-409. 1986.
  24. Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, et al. Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. *Br J Haematol.*68(4):473-477. 1988.
  25. Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol.*63(1):143-147. 1986.
  26. Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, et al. Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia: a case report with emphasis on pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol.*105(5):567-571. 1996.
  27. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr.*122(7-8):229-236. 2010.
  28. Kawamoto S, Kamesaki T, Masutani R, et al. Ectopic expression of band 3 anion transport protein in colorectal cancer revealed in an autoimmune hemolytic anemia patient. *Hum Pathol.*83:193-198. 2019.
  29. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis and pregnancy. *Vox Sang.*43(4):169-176. 1982.
  30. Holbro A, Abinun M, Daikeler T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.*157(3):281-290. 2012.
  31. Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM, et al. Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation.*43(1):163-164. 1987.
  32. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm. *Transfusion.*47(4):697-702. 2007.
  33. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology:*73-79. 2009.
  34. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血（溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血）平成19年6月（令和3年4月改定）2021 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000240126.pdf>].
  35. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol.*102(2):157-162. 2019.

36. Myint H, Copplesstone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*.91(2):341-344. 1995.
37. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*.347(9013):1432-1438. 1996.
38. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion*.44(1):67-72. 2004.
39. Ahrens N, Pruss A, Mayer B, et al. Association between alloantibody specificity and autoantibodies to red blood cells. *Transfusion*.48(1):20-24. 2008.
40. 三輪史朗. 溶血性貧血に関する全国疫学調査. *日本医事新報*.2746:24-31. 1976.
41. 大野良之. 平成 11 年度報告書 (特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班) . 2000.
42. 小峰光博, 佐藤貞夫, 八代邦彦 ほか. 溶血性貧血患者の全国実態調査 第 2 報. 遺伝性球状赤血球症と免疫性溶血性貧血の臨床病態. . 1976.
43. 前川正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか. 自己免疫性溶血性貧血の多施設共同プロスペクティブ研究—追加症例を含めた 250 例での成績. 1988.
44. Kamesaki T, Nishimura JI, Wada H, et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol*.112(3):307-315. 2020.
45. 前川正, 小峰光博, 新井利政ほか. 自己免疫性溶血性貧血の臨床病態・予後に関する追加成績と発作性寒冷ヘモグロビン尿症, 寒冷凝集素症の臨床病態, 昭和 53 年度報告書. 1979.
46. 恒松徳五郎, 神奈木玲児. 本邦における非梅毒性の発作性寒冷色素尿症 (PCH) の現況について. 1985.
47. Lutz HU, Flepp R, Stringaro-Wipf G. Naturally occurring autoantibodies to exoplasmic and cryptic regions of band 3 protein, the major integral membrane protein of human red blood cells. *J Immunol*.133(5):2610-2618. 1984.
48. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, et al. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *The New England journal of medicine*.335(22):1643-1649. 1996.
49. Barker RN, Hall AM, Standen GR, et al. Identification of T-cell epitopes on the Rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia. *Blood*.90(7):2701-2715. 1997.
50. Mqadmi A, Zheng X, Yazdanbakhsh K. CD4+CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. *Blood*.105(9):3746-3748. 2005.
51. Xu L, Zhang T, Liu Z, et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol*.40(12):994-1004 e1004. 2012.
52. Hall AM, Zamzami OM, Whibley N, et al. Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon-gamma, is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica*.97(10):1494-1500. 2012.
53. Xu ZZ, Zhao BB, Xiong H, et al. Serum BAFF and APRIL levels in patients with autoimmune hemolytic anemia and their clinical

significance. *Int J Hematol.*102(4):394-400. 2015.

54. Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica.*99(3):497-504. 2014.

55. 廣瀬 匡, 徳永 博, 清水 理沙ほか. クームス陽性自己免疫性溶血性貧血と悪性腫瘍に関する後方視的検討. *臨床血液.*60(10):1418-1424. 2019.

56. Kitao A, Kawamoto S, Kurata K, et al. Band 3 ectopic expression in colorectal cancer induces an increase in erythrocyte membrane-bound IgG and may cause immune-related anemia. *Int J Hematol.*111(5):657-666. 2020.

57. Engelfriet CP, Borne AE, Beckers D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia: serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies; mechanisms of cell destruction. *Ser Haematol.*7(3):328-347. 1974.

58. Meinderts SM, Oldenburg PA, Beuger BM, et al. Human and murine splenic neutrophils are potent phagocytes of IgG-opsonized red blood cells. *Blood Adv.*1(14):875-886. 2017.

59. von dem Borne AE, Beckers D, van der Meulen FW, et al. IgG4 autoantibodies against erythrocytes, without increased haemolysis: a case report. *Br J Haematol.*37(1):137-144. 1977.

60. Gilliland BC. Coombs--negative immune hemolytic anemia. *Semin Hematol.*13(4):267-275. 1976.

61. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.*1(10):590-600. 2017.

62. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest.*91(4):1672-1680. 1993.

63. Daniels G. *Human Blood Groups 2nd*: Blackwell Science; 2002.

64. Iwamoto S, Kamesaki T, Oyamada T, et al. Reactivity of autoantibodies of autoimmune hemolytic anemia with recombinant rhesus blood group antigens or anion transporter band3. *Am J Hematol.*68(2):106-114. 2001.

65. Janvier D, Lam Y, Lopez I, et al. A major target for warm immunoglobulin G autoantibodies: the third external loop of Band 3. *Transfusion.*53(9):1948-1955. 2013.

66. Marsh WL. Anti-i: A Cold Antibody Defining the li Relationship in Human Red Cells. *British Journal of Haematology.*7(2):200-209. 1961.

67. Issitt P. I blood group system and its relationship to disease. *The Journal of medical laboratory technology.*25(1):1-6. 1968.

68. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.*36(7):1720-1748. 2022.

69. Naresh KN, Rossi D, Chen X, et al. Cold agglutinin disease. In *WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th ed.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023 [Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/349>].

70. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.*140(11):1229-1253. 2022.

71. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.*41:100648. 2020.
72. Spina V, Mensah AA, Arribas AJ. Biology of splenic and nodal marginal zone lymphomas. *Annals of Lymphoma.*5. 2021.
73. Marzia V, Silvia Z, Irene D, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica.*102(12):2077-2085. 2017.
74. Jaramillo Oquendo C, Parker H, Oscier D, et al. Systematic Review of Somatic Mutations in Splenic Marginal Zone Lymphoma. *Sci Rep.*9(1):10444. 2019.
75. Spina V, Khiabani H, Messina M, et al. The genetics of nodal marginal zone lymphoma. *Blood.*128(10):1362-1373. 2016.
76. Pillonel V, Juskevicius D, Ng CKY, et al. High-throughput sequencing of nodal marginal zone lymphomas identifies recurrent BRAF mutations. *Leukemia.*32(11):2412-2426. 2018.
77. Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol.*183(5):838-842. 2018.
78. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica.*91(4):460-466. 2006.
79. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.*136(4):480-488. 2020.
80. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.*29(3):455-471. 2015.
81. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, et al. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol.*190(4):e183-e184. 2020.
82. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews.*26(3):107-115. 2012.
83. Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, et al. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *European Journal of Haematology.*63(4):259-266. 1999.
84. Silberstein LE, Berkman EM, Schreiber AD. Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med.*106(2):238-242. 1987.
85. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.*124(19):2930-2936. 2014.
86. Mayer B, Yürek S, Kiesewetter H, et al. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion.*48(10):2229-2234. 2008.
87. Chandesris M, Schleinitz N, Ferrera V, et al. Cold agglutinins, clinical presentation and significance; retrospective analysis of 58 patients. *La Revue de Medecine Interne.*25(12):856-865. 2004.
88. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights

- based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.*89(9):E150-155. 2014.
89. 前川正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか.: 自己免疫性溶血性貧血のプロスペクティブ研究集計成績 (昭和 59 年度報告書). 1985.
90. 前川正, 小峰光博, 成内秀雄, ほか. 自己免疫性溶血性貧血のプロスペクティブ研究集計成績 : 昭和 59~60 年度追加解析. 1986.
91. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood.*4(11):1196-1213. 1949.
92. Sandhaus LM, Raska K, Jr., Wu HV. Diffuse large-cell lymphoma with monoclonal IgM kappa and cold agglutinin. *Am J Clin Pathol.*86(1):120-123. 1986.
93. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. *Acta Haematol.*68(4):268-277. 1982.
94. Wolach B, Heddle N, Barr RD, et al. Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *Br J Haematol.*48(3):425-434. 1981.
95. Sabio H, Jones D, McKie VC. Biphasic hemolysin hemolytic anemia: reappraisal of an acute immune hemolytic anemia of infancy and childhood. *Am J Hematol.*39(3):220-222. 1992.
96. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.*69(3):820-826. 1987.
97. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA.*244(15):1688-1690. 1980.
98. 梶井英治, 小山田隆, 近江俊徳, ほか. 直接抗グロブリン試験陰性の自己免疫性溶血性貧血. 1996.
99. Kamesaki T, Oyamada T, Omine M, et al. Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.*84(2):98-101. 2009.
100. 大峠ふくみ, 山城安啓, 緒方静, ほか. フローサイトメトリーによる赤血球結合 IgG 測定法の開発. *医学検査.*71(1):37-44. 2022.
101. Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol.*88(2):93-96. 2013.
102. Bessman JD, Banks D. Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol.*74(6):797-800. 1980.
103. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.*56(3):409-416. 1980.
104. Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M. Low-titer cold-hemagglutinin disease. Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *The New England journal of medicine.*296(26):1490-1494. 1977.
105. Chaplin H, Jr. *Immune Hemolytic Anemias.* 978-0443083204, editor. New York: Churchill Livingstone; 1985.
106. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.*22(1):1-15. 2008.
107. Garratty G, Petz LD, Hoops JK. The Correlation of Cold Agglutinin Titrations in Saline and Albumin with Haemolytic Anaemia. *British Journal of Haematology.*35(4):587-595. 1977.
108. Hernandez JA, Steane SM. Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol.*81(6):787-789. 1984.
109. Nsiah K, Dzogbefia VP, Ansong D, et al. Pattern of AST and ALT changes in Relation to Hemolysis in sickle cell Disease. *Clinical*

- medicine Blood disorders.4:CMBD.S3969. 2011.
110. Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. JAMA.243(19):1909-1911. 1980.
111. Debard A, Charmion S, Ben Ameer S, et al. [Inappropriate low glycated hemoglobin and hemolysis]. Rev Med Interne.30(6):525-527. 2009.
112. Jandric Balen M, Lukenda V, Jandric I, et al. HbA1C - overall glycemia marker and hemolytic anemia indicator. Med Glas (Zenica).9(2):406-408. 2012.
113. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood.137(10):1283-1294. 2021.
114. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. Br J Haematol.98(4):860-862. 1997.
115. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol.163(3):393-399. 2013.
116. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol.92(1):23-27. 2017.
117. 肝炎診療ガイドライン作成委員会編 日. B型肝炎治療ガイドライン(第4版) 2022 [Available from: [https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/B\\_v4.pdf](https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v4.pdf)].
118. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines tJSoH. Japan Society of Hepatology Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection: 2019 update. Hepatology Research.50(8):892-923. 2020.
119. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 骨粗鬆症 平成21年5月(平成30年6月改定) 2018 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1m09.pdf>].
120. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髓炎 平成21年5月(平成30年6月改定) 2018 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000224758.pdf>].
121. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research.69(8):1095-1110. 2017.
122. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. Transfusion.49(2):235-242. 2009.
123. Chao MP, Hong J, Kunder C, et al. Refractory warm IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia associated with Churg-Strauss syndrome responsive to eculizumab and rituximab. Am J Hematol.90(1):78-81. 2015.
124. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Blood.125(21):3223-3229. 2015.
125. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. The New England journal of medicine.381(7):647-654. 2019.
126. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev.14(4):304-313. 2015.

127. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: Retrospective analysis of 27 cases. *American Journal of Hematology*.84(3):153-157. 2009.
128. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*.119(16):3691-3697. 2012.
129. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*.266(5):484-491. 2009.
130. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.163(1):118-122. 2013.
131. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*.91(6):546-551. 2013.
132. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood*.133(9):996-998. 2019.
133. Mahevas M, Michel M, Vingert B, et al. Emergence of long-lived autoreactive plasma cells in the spleen of primary warm autoimmune hemolytic anemia patients treated with rituximab. *J Autoimmun*.62:22-30. 2015.
134. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, et al. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg*.204(6):1014-1019; discussion 1019-1020. 2012.
135. 前川正、小峰光博、宮尾清一ほか. 自己免疫性溶血性貧血における摘脾とその問題点. 1981.
136. Rosen M, Brody F, Walsh RM, et al. Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indication. *Surg Endosc*.16(2):272-279. 2002.
137. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haematology Oncology task force. *Br J Haematol*.155(3):308-317. 2011.
138. 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, et al. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. *臨床血液*.60(8):877-896. 2019.
139. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*.8(6):1413-1416. 2010.
140. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost*.117(4):801-808. 2017.
141. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol*.76(2):143-147. 2004.
142. Emilia G, Messori C, Longo G, et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*.93(2):341-344. 1996.
143. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic

- anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.*117(3):712-715. 2002.
144. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.*122(7):1114-1121. 2013.
145. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol.*181(3):320-330. 2018.
146. Iwai S, Mei-Sai N. Etiology of Raynaud's disease. *Jpn Med World.*6:345. 1926.
147. Schubotho H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol.*3(1):27-47. 1966.
148. Dacie JV. *The Haemolytic Anaemias*. 2nd edit., Part 2: *The Autoimmune Anaemias*. London: Churchill Livingstone; 1962.
149. 入来正躬. 体表面温度生理学. *BME.*3(7):9-15. 1989.
150. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol.*28(1):66-77. 1991.
151. H KM, O'Donovan S, Yip H, et al. A warning for warming catheters: interventional radiology's role. *Diagn Interv Radiol.*26(3):245-248. 2020.
152. Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England journal of medicine.*384(14):1323-1334. 2021.
153. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica.*91(4):460-466. 2006.
154. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood.*137(10):1295-1303. 2021.
155. Lahav M, Rosenberg I, Wysenbeek AJ. Steroid-responsive idiopathic cold agglutinin disease: a case report. *Acta Haematol.*81(3):166-168. 1989.
156. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.*138(4):422-429. 2007.
157. Jager U, D'Sa S, Schorgerhofer C, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood.*133(9):893-901. 2019.
158. Gelbenegger G, Schoergerhofer C, Derhaschnig U, et al. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: lessons learned from a named patient program. *Blood Adv.*4(6):997-1005. 2020.
159. Roth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.*140(9):980-991. 2022.
160. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood.*103(8):2925-2928. 2004.
161. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma.*47(2):253-260. 2006.
162. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood.*130(4):537-541. 2017.
163. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood.*116(17):3180-3184. 2010.

164. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*.132(5):547-550. 2018.
165. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood*.138(20):2002-2005. 2021.
166. Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Frontiers in Immunology*.12. 2021.
167. Tomkins O, Berentsen S, Arulogun S, et al. Daratumumab for disabling cold agglutinin disease refractory to B-cell directed therapy. *Am J Hematol*. 2020.
168. Gregory GP, Opat S, Quach H, et al. Failure of eculizumab to correct paroxysmal cold hemoglobinuria. *Ann Hematol*.90(8):989-990. 2011.
169. Koppel A, Lim S, Osby M, et al. Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*.47(10):1902-1904. 2007.
170. Chen C, Wang L, Han B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine*.99(2):e18739. 2020.
171. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.124(6):712-716. 2004.
172. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*.116(11):1831-1838. 2010.
173. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*.43(11):1503-1507. 2003.
174. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet*.340(8834-8835):1515-1517. 1992.
175. Park SH, Choe WH, Kwon SW. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Autoantibodies: Is It Effective and Safe Without Increasing Hemolysis Risk? *Ann Lab Med*.35(4):436-444. 2015.
176. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion*.46(11):1859-1862. 2006.
177. Liew YW, Duncan N. Polyethylene glycol in autoadsorption of serum for detection of alloantibodies. *Transfusion*.35(8):713. 1995.
178. 会告Ⅷ 赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドラインについて. *日本輸血学会雑誌*.49:398-402. 2003.
179. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, et al. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion*.42(11):1435-1441. 2002.
180. El Kenz H, Efira A, Le PQ, et al. Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help? *Transl Res*.163(1):36-42. 2014.
181. Kruskall MS, Pacini DG, Malynn ER, et al. Evaluation of a blood warmer that utilizes a 40 degrees C heat exchanger. *Transfusion*.30(1):7-10. 1990.
182. Utoh J, Harasaki H. Damage to erythrocytes from long-term heat stress. *Clin Sci (Lond)*.82(1):9-11. 1992.

183. Anstee DJK, Harvey G. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 12th ed 2014. 470 p.
184. 栗原勝彦ほか輸血手技が疑われた副作用報告. 血液事業.18:115. 1995.
185. Dacie JV. Modern concepts on autoimmune haemolytic anaemia. *Folia Allergol (Roma)*.16(4):370-379. 1969.
186. 小峰 光博. 4. 自己免疫性溶血性貧血. *臨床血液*.33(7):897-901. 1992.
187. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*.96(5):655-663. 2011.
188. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, et al. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*.24(4):309-315. 2007.
189. Fan J, He H, Zhao W, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Childhood Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 68 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*.38(2):e50-55. 2016.
190. Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*.38(3):e120-124. 2016.
191. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*.134(1):9-21. 2019.
192. Paul V, Ittoop A, Prakash A. Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical profile and outcomes. *Journal of Applied Hematology*.12(4):232-235. 2021.
193. Zama D, Pancaldi L, Baccelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in children with COVID-19. *Pediatr Blood Cancer*.69(2):e29330. 2022.
194. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, et al. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol*.72(4):245-257. 1984.
195. Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*.43(3):182-186. 2001.
196. Acquazzino MA, Fischer RT, Langnas A, et al. Refractory autoimmune hemolytic anemia after intestinal transplant responding to conversion from a calcineurin to mTOR inhibitor. *Pediatr Transplant*.17(5):466-471. 2013.
197. Abongwa C, Abusin G, El-Sheikh A. Successful treatment of tacrolimus-related pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a pediatric cardiac transplant patient. *Pediatr Blood Cancer*.64(12). 2017.
198. Makis A, Kanta Z, Kalogeropoulos D, et al. Anti-CD20 Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Refractory to Corticosteroids and Azathioprine: A Pediatric Case Report and Mini Review. *Case Rep Hematol*.2018:8471073. 2018.
199. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*.172(4):524-534. 2016.
200. Rotz SJ, Ware RE, Kumar A. Diagnosis and management of chronic and refractory immune cytopenias in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*.65(10):e27260. 2018.
201. Cortesi M, Soresina A, Dotta L, et al. Pathogenesis of Autoimmune Cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. *Front Immunol*.13:846660. 2022.
202. Kamiyama R, Saitoh K, Hirose S, et al. Two patients with autoimmune disease developing into non-Hodgkin's lymphoma. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*.49(4):915-921. 1986.

203. 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか. 自己免疫性溶血性貧血患者の追跡調査：レトロスペクティブ集団の集計成績. 1999.
204. 小峰光博, 原田浩史, 三輪史朗, ほか. 自己免疫性溶血性貧血の長期予後：二つの症例集団の追跡調査成績. 1997.
205. 前川正, 小峰光博, 唐沢正光, ほか. 自己免疫性溶血性貧血の長期管理と予後：プロスペクティブ研究第 2 次調査の成績から. 1990.
206. Nakasone H, Kako S, Endo H, et al. Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*.14(6):361-365. 2009.
207. Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al. Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. *J Thromb Thrombolysis*.38(3):306-313. 2014.
208. Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology*.8(1):53-56. 2003.
209. Lecouffe-Desprets M, Neel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev*.14(11):1023-1028. 2015.
210. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al. Cold haemagglutinin disease: clinical significance of serum haemolysins. *Clin Lab Haematol*.22(6):337-344. 2000.
211. Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology*.12(5):361-370. 2007.
212. Malecka A, Delabie J, Ostlie I, et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. *Blood Adv*.4(6):993-996. 2020.
213. Prince SD, Winestone LE, Nance SJ, et al. Recurrent Donath-Landsteiner hemolytic anemia: a pediatric case report. *Transfusion*.57(6):1401-1406. 2017.
214. Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J Clin Med*.10(2). 2021.

### 13. Clinical Questions

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の鑑別は、診断のフローチャートに従い進める（CQ-1）。AIHAの3～10%の症例は直接クームス試験陰性を呈することが知られ、鑑別には注意を要する（CQ-2）。直接クームス試験陽性で補体が主体の場合寒冷凝集素症（CAD）の鑑別が必要である（CQ-3）。寒冷凝集素症と寒冷凝集素症候群の違いについてはCQ-4に示した。

温式AIHAの治療計画のフローチャートにおいて、まず一次治療として副腎皮質ステロイドを推奨し（CQ-5）、ついで二次治療としてリツキシマブ、免疫抑制薬、脾摘を推奨する（CQ-6）。温式、冷式AIHAに対する支持療法としての輸血についてはCQ-7に示した。

寒冷凝集素症（CAD）治療はまず寒冷回避が推奨され（CQ-8）、軽症の場合は経過観察とする。中等症以上の場合は薬物療法を推奨する（CQ-9）。CADに対して副腎皮質ステロイドは推奨しない（CQ-10）。

#### 推奨のレベル

カテゴリー1：高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

カテゴリー4：無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、行わないよう進められるコンセンサスが存在する。

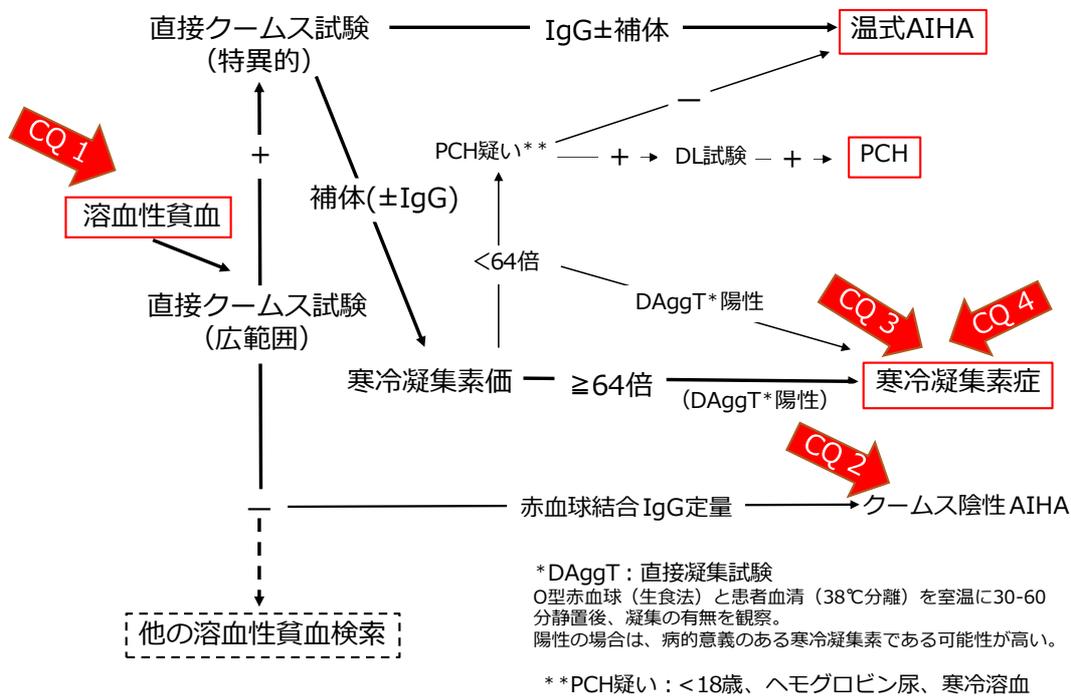
## エビデンスレベル

### 研究デザインの質

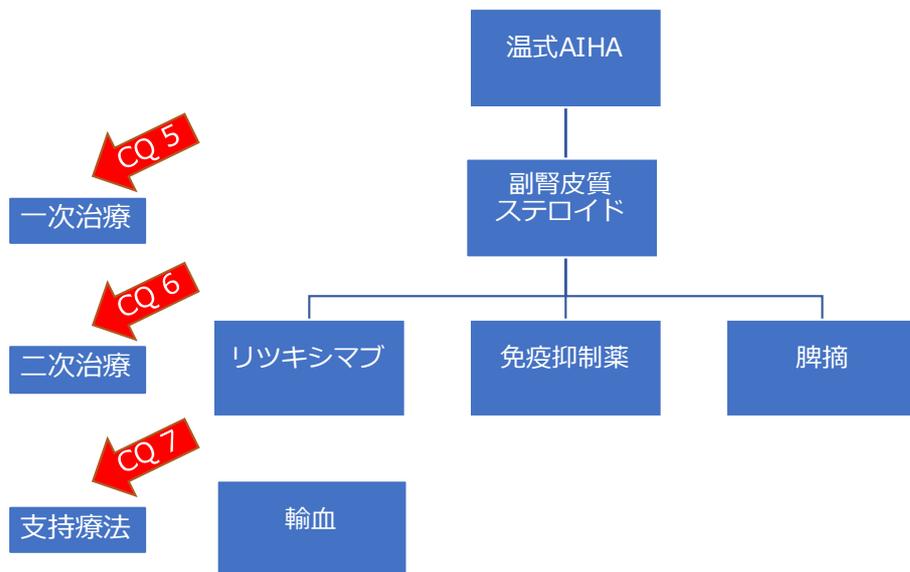
1. ランダム化比較試験
  - i ダブルブラインド
  - ii ブラインドなし
2. ランダム化されていない前方視的比較試験
3. 症例集積研究
  - i ポピュレーションベースの継続的症例集団
  - ii ポピュレーションベースではない継続的症例集団
  - iii 継続的ではない症例集団

### 研究エンドポイントの質

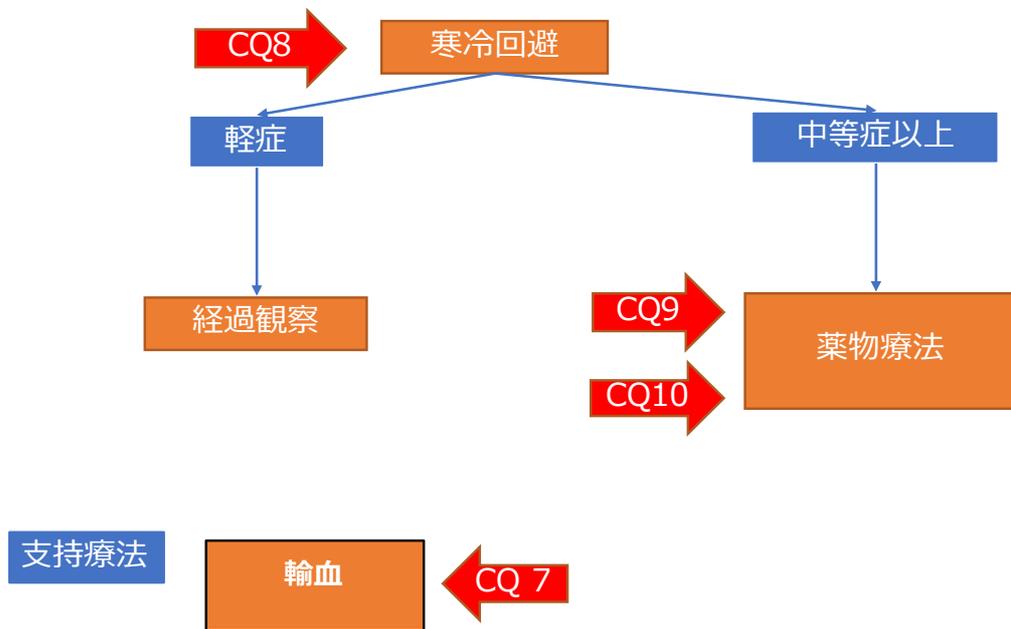
- A. 全生存
- B. Cause-specific survival
- C. 質の高い QOL 研究
- D. 間接的なエンドポイント
  - i 無イベント生存割合または期間 (event-free survival : EFS)
  - ii 無病生存割合または期間 (disease-free survival : DFS)
  - iii 無増悪生存割合または期間 (progression-free survival : PFS)
  - iv 治療反応割合 (tumor response rate) など



### 自己免疫性溶血性貧血の診断フローチャート



### 温式 AIHA の治療計画のフローチャート



原発性寒冷凝集素症（CAD）治療のフローチャート

## CQ1 自己免疫性溶血性貧血の鑑別はどのように進めるか

●(推奨グレード：カテゴリ 2 A)自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) を疑えば広範囲直接クームス試験を行い、陽性の場合には特異的クームス試験で赤血球膜上の IgG と補体成分 (C3d) を確認する。IgG 陽性であれば温式 AIHA と診断する。補体成分のみ陽性であれば寒冷凝集素症を疑いその精査を行う (CQ3 へ)。直接クームス試験が陰性でも臨床的に AIHA を疑う場合はクームス陰性 AIHA の精査を行う (CQ2 へ)。

[解説] (本文 p7~参照)

黄疸を伴う貧血を認めれば溶血性貧血を疑う。フランス国内の単施設で診断された 60 例の自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の後方視的解析結果<sup>1)</sup>によると 87%の患者で倦怠感、労作時呼吸困難感やめまいなどのうちどれかひとつ以上の訴えがあった。一方、黄疸や暗色尿などの溶血所見を認めたのは 1/3 の患者にとどまった。溶血を示唆する検査所見として 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) 血清 LDH 上昇、5) 尿中・便中ウロビリノゲン (ウロビリノゲンとウロビリノ) 増加、6) 血清ハプトグロビン値低下、7) 骨髄赤芽球増加などがあげられる。前述のフランスの疫学調査によると、診断時のヘモグロビン値は  $6.4 \pm 1.7$  g/dL で 88.5%の患者で網赤血球の増加を認めた。また、血清ビリルビン値の上昇は 80%以上、LDH の上昇は 90%以上、ハプトグロビン値の低下は 90%以上の患者で認めた。

溶血性貧血を疑った場合は広範囲直接クームス試験 (抗ヒト IgG 血清と抗ヒト補体モノクローナル抗体を混合したものを使用) を行い、陽性の場合には免疫性溶血を疑い、特異的クームス試験で赤血球膜上の IgG と補体成分 (C3d) を確認する。IgG (±補体) 陽性であれば温式 AIHA と診断し、補体成分のみ陽性であれば冷式 AIHA を疑い寒冷凝集素を測定する。寒冷凝集素価が 64 倍以上であれば寒冷凝集素症と診断される。64 倍未満の場合は Donath-Landsteiner 抗体を測定して発作性寒冷ヘモグロビン尿症を診断する。5%未満と低頻度ではあるが、AIHA のなかには赤血球に結合する IgG 量が少なかったり、原因抗体が IgM や IgA であったりするため直接クームス試験が陰性になる症例が存在する<sup>2)</sup>。したがって直接クームス試験が陰性でも臨床的に AIHA を疑う場合はゲルカラム法によるクームス試験再検、赤血球解離液を用いたクームス試験や IgM/IgA 特異的クームス試験を行う<sup>3)</sup>。

[参考文献]

1. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.*89(9):E150-155. 2014.

2. Sachs UJ, Roder L, Santoso S, et al. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol.*132(5):655-656. 2006.
3. Kamesaki T, Kajii E. A Comprehensive Diagnostic Algorithm for Direct Antiglobulin Test-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia Reveals the Relative Ratio of Three Mechanisms in a Single Laboratory. *Acta Haematol.*140(1):10-17. 2018.

## CQ2 直接クームス陰性 AIHA の診断はどのように進めるか

- （推奨グレード：カテゴリー 2 A）臨床的に AIHA が疑われるにも関わらず、常用法（試験管法）によるクームス試験で陰性の場合、より感度の高いゲルカラム法クームス試験を行う。
- （推奨グレード：カテゴリー 2 B）試験管法、ゲルカラム法共に陰性の場合、患者赤血球結合 IgG の高値（フローサイトメトリー法）や IgA/IgM に対するクームス試験も診断に有用である。

[解説]（本文 p24～参照）

AIHA の診断基準には直接抗グロブリン試験（Direct anti-globulin test；DAT）、つまり直接クームス試験が陽性であることが挙げられている。常用法（試験管法）による直接クームス試験は簡便ではあるが、赤血球結合 IgG の検出閾値が 200 IgG 分子/RBC と感度が低く、AIHA の 3～10% の症例は陰性を呈する<sup>1)</sup>。このような症例を「直接クームス陰性 AIHA」と呼んでいる。最近では、ゲルカラム法によるクームス試験も実施されており、赤血球結合 IgG の検出閾値が 100 IgG 分子/RBC と試験管法より高感度に測定すること可能である。また、ゲルカラム法は洗浄操作を必要としないため、低親和性自己抗体の検出も可能である<sup>2)</sup>。

試験管法、ゲルカラム法で共に陰性の AIHA の診断には、高感度な赤血球結合 IgG の定量が勧められる。Radioimmunoassay（RIA）法による高感度で定量的な赤血球結合 IgG 測定が行われてきたが、手技が煩雑で測定に長時間を要することや、放射性物質を用いることによる安全性の問題から、現在はフローサイトメトリー（FCM）法による測定に置き換わっている。RIA 法での基準値は 20～46 でカットオフ値は 76.5 IgG 分子/RBC である。FCM 法は MFID (Mean Fluorescence intensity difference) を測定しており、感度は RIA 法と同等かそれ以上である。基準範囲は 5.5～16.0 でカットオフ値 16.0 以上を陽性、つまり、直接クームス陰性 AIHA と診断している<sup>3)</sup>。以上が全て陰性の場合、IgA/IgM 型や低親和性 IgM 型 AIHA のチェックが望まれる<sup>4)</sup>。

[参考文献]

1. 大峠ふくみ, 山城安啓, 緒方静, 他. フローサイトメトリーによる赤血球結合 IgG 測定法の開発. 医学検査.71(1):37-44. 2022.
2. 菅野直, 小幡隆, 小野崎文, 他. カラム凝集法による赤血球凝集反応：試験管法, ビーズ法, ゲル法の比較検討. 医学検査：日本臨床衛生検査技師会誌 = The Japanese journal of medical technology.49(6):951-955. 2000.
3. 福山臨床. 自己免疫性溶血性貧血の検査 2022. <https://www.fmlabo.com/service/erythrocyte/aiha/>
4. Kamesaki T. Diagnostic algorithm for classification and characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia with 1-year clinical follow-up. Transfusion.62(1):205-216. 2022.

### CQ3 寒冷凝集素症 (CAD) の診断はどのように進めるか

● (推奨グレード: カテゴリー 2 A) 自己免疫性溶血性貧血の鑑別において (CQ1 参照)、特異的クームス試験で補体 (C3d) のみ陽性の場合には寒冷凝集素価を測定し、64 倍以上の場合に CAD と診断する。

[解説] (本文 p7~参照)

溶血性貧血を疑う所見が認められた場合は、CAD の可能性も考慮する必要がある。1998 年の本邦の調査では、溶血性貧血のうち約半数が温式 AIHA で、約 1/4 が PNH、先天性溶血性貧血が 17% をしめ、CAD は 4% であった<sup>1)</sup>。寒冷曝露により四肢末梢や耳介の疼痛が見られたり、冷水嚥下時に疼痛や不快感を覚えたりする場合は CAD を積極的に疑う必要がある。また採血後に室温、または冷却された採血管内で凝集が認められたり、末梢血スミアで凝集塊が認められたりした場合にも CAD 鑑別の必要がある。

診断は AIHA の鑑別に従いまず広範囲クームス試験を行い、特異的クームス試験で補体 (C3d) のみが検出された場合に寒冷凝集素価を計測する。64 倍以上であった場合は寒冷凝集素症と考えるが、直接凝集試験 (direct agglutination test: DAggT) により診断を確実にする (本文 図 1. 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート, page 10 を参照)。

寒冷凝集素 (CA) 価の計測は、O 型赤血球と患者血清 (38°C 分離) を 0~4°C 氷室内で一晩反応させて評価するため、必ずしも生体内での凝集反応を反映しない。一方 DAggT は O 型赤血球と患者血清を室温 (20~25°C) に 30~60 分静置後、凝集の有無を観察する方法で、より生体内の反応に近く、陽性の場合には病的意義のある CA である可能性が高い。CA 価測定後の検体を室温に 30 分以上静置後、室温で遠心し凝集の有無を判定しても良い。CA 価が 64 倍未満であっても、DAggT が陽性の場合には低力価 CAD と診断される<sup>2)</sup>。

[参考文献]

1. 大野良之. 「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」. 平成 11 年度研究業績集-最終報告書-. 平成 12 年 3 月発行 (2000 年).
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 176(3):395-411. 2017.

#### CQ4 寒冷凝集素症 (CAD) と寒冷凝集素症候群 (CAS) の違いは何か

● (推奨グレード: カテゴリー 2 A) CAD は独立した B 細胞増殖性疾患で、それ以外のリンパ性腫瘍や感染症などに続発するものを CAS という。

[解説] (本文 p19~参照)

これまで寒冷凝集素症のうち、原疾患を持たないものは原発性 (特発性) 寒冷凝集素症、なんらかの疾患に伴うものは続発性寒冷凝集素症と呼ばれていた。しかし近年、原発性寒冷凝集素症とされる患者の多くで、これまでに知られているリンパ腫とは異なるクローン性の B 細胞の増殖が見られることが明らかとなり<sup>1-5)</sup>、WHO 分類第 5 版において、単クローン性免疫グロブリン血症の一種として記載されるに至った<sup>6)</sup>。そこでこうしたものを寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease : CAD) とし、その他続発性に寒冷凝集素により AIHA となった疾患群を寒冷凝集素症候群 (Cold agglutinin syndrome: CAS) とすることが提唱されている<sup>7-10)</sup>。

CAD におけるクローン性の B 細胞は CD5±、CD19+、CD20+、CD22+、CD23-、CD38-、CD79b+を示し、ほとんど (90%) で IgM kappa を発現する<sup>1)</sup>。同様に IgM 型 M 蛋白を産生するものとして、リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma : LPL)のうちのマクログロブリン血症 (Waldenström macroglobulinemia : WM) があるが、これらの 90%以上に *MYD88* 遺伝子変異 (L265P) や約 1/3 に *CXCR4* 変異を認める一方<sup>11)</sup>、CAD では認められない<sup>1, 5)</sup>。また CAD では *KMT2D* や *CARD11* の変異が多く見られるほか、3 番、12 番、18 番染色体の増加 (gain) が高率に見られる<sup>5, 12)</sup>点で、WM と異なる。

CAS は特定の感染症やリンパ性腫瘍に続発する寒冷凝集素症である。感染症としてはマイコプラズマ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、EB ウイルス感染症、SARS-Cov2 などが知られており、リンパ性腫瘍としては IgM-MGUS や WM、中高度悪性度の B 細胞リンパ腫や、慢性リンパ性白血病など主に B 細胞リンパ腫が知られている<sup>3, 8, 13, 14)</sup>。

CAD と CAS の鑑別において特に問題となるリンパ性腫瘍の検索では、まず画像所見でリンパ節腫大や肝・脾腫の有無を評価する。基本的に CAD ではリンパ節腫大、肝・脾臓腫大を認めない。ついで骨髓検査で病理的、あるいは細胞生物学的に基礎疾患を検索する。WM では通常骨髓中に 10%以上の B 細胞のクローン性増殖を認めるが<sup>15)</sup>、10%以下でこれまで IgM-MGUS と考えられてきた疾患群に CAD が含まれている可能性がある。フローサイトメトリーによる WM と CAD の鑑別はしばしば困難だが、*MYD88* 遺伝子変異 (L265P) が検出された場合は WM と診断する<sup>1, 16)</sup>。(CAD と WM の鑑別についての詳細は本文 6.病態と溶血 2) 冷式抗体による溶血 (1)寒冷凝集素症 a.原発性 CAD : page 18~を参照)

[参考文献]

1. Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica*.99(3):497-504. 2014.
2. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*.136(4):480-488. 2020.
3. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*.122(7):1114-1121. 2013.
4. Arthold C, Skrabs C, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Cold antibody autoimmune hemolytic anemia and lymphoproliferative disorders: a retrospective study of 20 patients including clinical, hematological, and molecular findings. *Wien Klin Wochenschr*.126(11-12):376-382. 2014.
5. Malecka A, Delabie J, Ostlie I, et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. *Blood Adv*.4(6):993-996. 2020.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*.36(7):1720-1748. 2022.
7. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *The New England journal of medicine*.385(15):1407-1419. 2021.
8. Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*.29(3):455-471. 2015.
9. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.176(3):395-411. 2017.
10. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.177(2):208-220. 2017.
11. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*.123(11):1637-1646. 2014.
12. Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol*.183(5):838-842. 2018.
13. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*.41:100648. 2020.
14. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, et al. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol*.190(4):e183-e184. 2020.

15. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol.*3(9):1257-1265. 2017.
16. Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity. *Haematologica.*101(9):e361-364. 2016.

## CQ5 温式 AIHA の一次治療は何が推奨されるか

● (推奨グレード: カテゴリー 2 A) 副腎皮質ステロイドのプレドニゾン 1 mg/kg が推奨される。

[解説] (本文 p28~参照)

温式 AIHA の治療適応は、貧血症状がある場合である<sup>1,2)</sup>。貧血が軽い場合、患者と相談して慎重な経過観察をしても良い<sup>1,2)</sup>。症状がある温式 AIHA 患者に対して、国際コンセンサス会議報告書 2020<sup>3)</sup>と英国ガイドライン 2016<sup>4)</sup>は、副腎皮質ステロイドのプレドニゾン 1 mg/kg を推奨している。

温式 AIHA に対するプレドニゾンの大規模な臨床試験はないが、有効率は約 80% と高い<sup>3,4)</sup>。治療開始から 2~3 週間でヘモグロビン値が回復したら、副作用を避けるためプレドニゾンの漸減を始め、3~6 ヶ月後までに 7.5-10mg まで減量出来たら、中止を目指してさらなる減量を進める。<sup>1)</sup> 副腎皮質ステロイドの副作用として、体重増加、糖尿病、高血圧、高脂血症、消化管潰瘍、骨粗鬆症、不眠症、気分障害、免疫力低下などが知られている<sup>1,2)</sup>。副腎皮質ステロイド単剤で根治する症例は 3 割と少ない<sup>1,2)</sup>。再発率が高いため、定期診察において溶血の指標であるビリルビン、LD 値も観察すると良い<sup>1)</sup>。

副腎皮質ステロイド中止後の再発時は、プレドニゾンの初回治療が有効であれば、10 mg/日以下を維持量として選択しても良い<sup>1,2)</sup>。海外のガイドラインではセカンドライン治療として、脾臓摘出術または抗 CD20 モノクローナル抗体製剤リツキシマブ (適応外) が推奨されている<sup>1,2)</sup>。

なお、初発の重症例に対するステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 回 1 g、1 日 1 回、3 日間) の有効性も免疫性血小板減少症と同じように期待されるが、臨床試験の成績はない<sup>1)</sup>。温式 AIHA 患者 7 名を対象にしたデキサメタゾンパルス (1 回 40 mg、4 日間) の研究報告<sup>5)</sup>はあるが、免疫性血小板減少症と比べて大規模な臨床試験成績はなく、一次治療として推奨しない。

海外で温式 AIHA に対して副腎皮質ステロイド単剤と、リツキシマブ併用プレドニゾンの 2 つの Phase 3 試験結果が発表されている<sup>6,7)</sup>。デンマークの Phase 3 オープンラベル試験では、新規に診断された温式 AIHA 患者 64 名を、リツキシマブ併用プレドニゾン群 (32 名) とプレドニゾン群 (32 名) に分けた。リツキシマブは 1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 週間投与した<sup>6)</sup>。治療開始から 12 か月後の有効率は、リツキシマブ併用プレドニゾン群が 75%、プレドニゾン群が 36% と統計学的に有意差を認めた (p=0.003)<sup>6)</sup>。さらに、無再発生存期間は、リツキシマブ併用により改善した (p=0.02)<sup>6)</sup>。2016 年にフランスから温式 AIHA に対するリツキシマブの二重盲検化プラセボ対照 Phase 3 試験の成績が発表された<sup>7)</sup>。温式 AIHA 患者 32 名がプレドニゾン治療後に、プラセボ群 (16 名) とリツキシマブ群 (16 名) に分けられた<sup>7)</sup>。リツキシマブは 1 回 1,000 mg を Day 1 と 15 に投与した<sup>7)</sup>。治療開始 12 か月の有効率は、リツキシマブ群 75% とプラセボ群 31% と有意差を認めた (p=0.032)<sup>7)</sup>。

両試験において、リツキシマブによる有害事象の増加と重大な有害事象を認めなかった。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、一次治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマブ併用を検討しても良い（適応外）<sup>1-3)</sup>。

[参考文献]

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. The New England journal of medicine.385(15):1407-1419. 2021. (レビュー)
2. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood.137(10):1283-1294. 2021. (レビュー)
3. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev.41:100648. 2020.
4. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol.176(3):395-411. 2017. (レビュー)
5. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. Br J Haematol.98(4):860-862. 1997. (3 iii D iv)
6. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol.163(3):393-399. 2013.(1 ii D iv)
7. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol.92(1):23-27. 2017.(1 i D iv)

## CQ6 温式 AIHA の二次治療は何が推奨されるか

- (推奨グレード:カテゴリー 2 A) リツキシマブを推奨する (適応外)。
- (推奨グレード:カテゴリー 2 B) 脾摘により完全寛解が期待できるが 3 分の 1 は脾摘後に再発し長期寛解 (10 年以上) の可能性は不明である。
- (推奨グレード:カテゴリー 2 B) 免疫抑制薬をステロイド薬と併用してもよい。

[解説] (本文 p30~参照)

二次治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術 (脾摘)、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質ステロイド単独療法で一次治療を受け、無効あるいは初期反応後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている<sup>1,2)</sup>。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している<sup>3,4)</sup>。再発・難治性温式 AIHA 患者の 50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である<sup>3)</sup>。そのため、脾摘前にアザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬が試みられることが多いが、これらの薬剤をどのような順番で使用すべきかを示すデータは不足している<sup>1)</sup>。

リツキシマブは温式 AIHA に対して最もよく研究された薬剤で、154 人を対象とした 21 件の観察研究のメタアナリシスでは、温式 AIHA 患者の全奏効率は 79%であった<sup>5)</sup>。患者の約半数は副腎皮質ステロイドが併用され、21 件中 20 件の研究では、375mg/m<sup>2</sup>を毎週 4 週間連続で投与される標準的なリツキシマブレジメンである<sup>5)</sup>。奏効には数週間を要することもあり、1~2 年後の再発率は 25~50%と報告されている<sup>6)</sup>。リツキシマブ 1g を 1 日目と 15 日目に投与するレジメンも同様の総投与量となり、奏効率もほぼ同じである<sup>7)</sup>。低用量リツキシマブ(100mg/週、4 週連続)とプレドニゾロンの併用療法は、1 年後の奏効率が 100% (18/18) であり、今後の研究が期待されている<sup>8)</sup>。適応外使用となる。

脾摘は特発性温式 AIHA 患者の約 70%が奏効し、40%が完全寛解に至る<sup>3)</sup>。温式 AIHA 患者の 3 分の 1 は脾摘後に再発するが、長期寛解 (10 年以上) の可能性は不明である<sup>9,10)</sup>。脾摘後、特に最初の 1 年間は、重症感染症のリスクが高い<sup>10)</sup>。これは、抗菌薬の予防投与とワクチン接種によって減少させることができる<sup>11)</sup>。また、感染症の迅速な治療と動物、ダニ、蚊に刺されないようにするための教育が必要である<sup>4)</sup>。肺炎球菌による感染症の発症予防のために、23 価肺炎球菌ワクチンを特発性血小

板減少性紫斑病の脾摘例に準じて脾摘 4 週間前までに接種することが強く推奨される<sup>12)</sup>。脾摘後の静脈血栓塞栓症 (VTE) の全体的なリスクは、溶血性貧血の患者では脾摘前よりも高く<sup>13)</sup>、術後の門脈または脾静脈血栓症のリスクも高く、術後の血栓予防の期間延長を検討すべきである<sup>14)</sup>。

免疫抑制薬は抗体産生抑制の目的でステロイド薬と併用して投与される。アザチオプリンの標準的な 1 日の投与量は 1-2mg/kg で、奏効率は 71% (22/31:広義の AIHA)<sup>15)</sup>、60% (9/15:温式 AIHA)<sup>9)</sup> と報告されている。チオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) 欠損は骨髄毒性のリスクを高めるため、治療開始前に除外する必要がある。検査ができない場合は、1 日 50mg から投与を開始し、好中球減少がない場合は 150mg の最大投与量まで漸増することができる<sup>3)</sup>。シクロスポリンの一般的な初回経口投与量は 2.5mg/kg を 1 日 2 回で、広義の AIHA に対する奏効率は 58% (7/12) と報告されている<sup>15,16)</sup>。ミコフェノール酸モフェチルは通常、500mg を 1 日 2 回投与し、1g を 1 日 2 回まで漸増する。小規模ケースシリーズで報告された奏効率は、100% (4/4:広義の AIHA)<sup>15)</sup>、25% (1/4:温式 AIHA)<sup>9)</sup>、67% (AIHA と CAD の混合)<sup>17)</sup>であった。いずれの薬剤も温式 AIHA の治療薬として適応はない。

#### [参考文献]

1. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *The New England journal of medicine*.381(7):647-654. 2019. (レビュー)
2. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*.125(21):3223-3229. 2015. (レビュー)
3. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.176(3):395-411. 2017. (レビュー)
4. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*.41:100648. 2020.
5. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev*.14(4):304-313. 2015. (レビュー)
6. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.163(1):118-122. 2013.(3 iii D iv)
7. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am*

J Hematol.92(1):23-27. 2017. (1 i D iv)

8. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. Eur J Haematol.91(6):546-551. 2013.(2D iv)

9. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. Am J Hematol.89(9):E150-155. 2014.(3 iii D iv)

10. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, et al. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. Am J Surg.204(6):1014-1019; discussion 1019-1020. 2012. (3 iii D iv)

11. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol.155(3):308-317. 2011. (レビュー)

12. 柏木 浩和, 桑名 正隆, 羽藤 高明, ほか. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. 臨床血液.60(8):877-896. 2019.

13. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. J Thromb Haemost.8(6):1413-1416. 2010.(3 i D iv)

14. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. Am J Hematol.76(2):143-147. 2004.(3 iii D iv)

15. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood.124(19):2930-2936. 2014.(3 iii D iv)

16. Emilia G, Messori C, Longo G, et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. Br J Haematol.93(2):341-344. 1996.(3 iii D iv)

17. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. Br J Haematol.117(3):712-715. 2002.(3 iii D iv)

## CQ7 支持療法として輸血療法は有効か

●(推奨グレード:カテゴリー 2B) 生命を脅かす高度貧血には輸血を実施する。

[解説] (本文 p36～参照)

温式 AIHA の患者への輸血には、特別な注意が必要である<sup>1-4)</sup>。自己抗体は汎反応性の IgG であるため適合赤血球製剤の判定が困難である。適応は限定的であるべきだが、生命を脅かす貧血の場合には輸血を控えてはならない<sup>5)</sup>。AIHA では同種抗体が産生されやすいが、同種抗体を除外すれば安全に輸血することができる<sup>6,7)</sup>。臨床的意義のある同種抗体を産生させないために、時間が許せば Rh サブグループ (C、c、E、e) および Kell、MNS、Kidd、S/s、Duffy 抗原に関しても合致する製剤を準備することが望ましい<sup>2,5)</sup>。妊娠歴や輸血歴、移植歴のない患者では、同種抗体を保有している可能性はほとんどないと考えられるため、緊急の場合には ABO および RhD 適合血の輸血が可能である<sup>2)</sup>。同種抗体を有している可能性がある場合は、赤血球から自己抗体を解離し、処理した血球を用いて血漿中の自己抗体を除去した後に同種抗体の同定を行う<sup>8)</sup>。

寒冷凝集素症患者では、注意事項が異なる。37°Cでのクロスマッチにより適合する赤血球製剤を見つけてことができる場合が多いが、輸血時に生体内が冷却されると、ドナー赤血球だけでなく患者赤血球も凝集・溶血を起こす可能性がある。患者および輸血を行う四肢を保温する必要があり、輸血時に血液ウォーマーを使用することが推奨される<sup>2,3,9)</sup>。

[参考文献]

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. The New England journal of medicine.385(15):1407-1419. 2021. (レビュー)
2. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev.41:100648. 2020. (レビュー)
3. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol.176(3):395-411. 2017. (レビュー)
4. Chen C, Wang L, Han B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. Medicine.99(2):e18739. 2020. (レビュー)
5. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. The New England journal of medicine.381(7):647-

654. 2019. (レビュー)

6. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*.116(11):1831-1838. 2010.

7. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.124(6):712-716. 2004. (レビュー)

8. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*.43(11):1503-1507. 2003. (レビュー)

9. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*.137(10):1295-1303. 2021. (レビュー)

## CQ8 CAD に対して寒冷回避は有効か

●（推奨グレード：カテゴリ-2A） CAD の治療管理では、保温が最も基本的である。  
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る。輸血や輸液の際の温度管理も重要である。

[解説] (本文 p33～参照)

様々な方法による保温、特に外気に触れる部分の防護が重要とされるが、これらは患者、医師の経験や発症のメカニズムに基づいており、これらの方法が有効であるかを評価した臨床試験はない<sup>1,2)</sup>。

症例レベルでは、冷却により眼球結膜の血管内での凝集が観察されること<sup>3)</sup>や低温室での 15 分間の暴露で先端チアノーゼが誘発されること<sup>4)</sup>が報告されている。また、患者ヘモグロビンの最高値は夏に、最低値は冬に観察されることも寒冷条件が病態に影響することを裏付けている<sup>5)</sup>。

皮膚温は腋窩と比べて手指の、さらに足趾が気温の影響を受けやすく、動物実験では気温が25°C以下になると皮膚温が急激に低下するとともに皮膚血流量が減少することが確認されている<sup>6)</sup>。皮膚血流量の減少は四肢での動脈と静脈の対向流機構による熱交換を促進して末梢側での皮膚温低下を助長し、さらなる四肢全体の皮膚温低下により、特に温度作動域が体温により近い寒冷凝集素での広範囲での凝集を増悪させる原因となると考えられる。

輸血および点滴は体温付近まで温め、体温低下が避けられない外科手術では予防的血漿交換の検討が必要であるとされてきた<sup>7)</sup>。加温が可能なカテーテルの使用も考えられるが血栓症のリスクがあるとされ<sup>8)</sup>、血栓症リスクの高いとされる CAD では注意が必要である<sup>9)</sup>。今後は体外循環を要する術前の抗 C1s 抗体スチムリマブ投与による効果が期待される<sup>10)</sup>。

北欧の CAD 患者調査では寒冷回避だけでは不十分で、薬物療法や可能であれば転居も勧めるとされるが<sup>11)</sup>、本邦においては寒冷回避によりまず末梢で凝集を防ぐことは極めて有効であると考えられる。

[参考文献]

1. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*.122(7):1114-1121. 2013.
2. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol*.181(3):320-330. 2018.
3. Iwai S, Mei-Sai N. Etiology of Raynaud's disease. *Jpn Med World*.6:345. 1926.
4. Schuboth H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol*.3(1):27-47. 1966.
5. Dacie JV. *The Haemolytic Anaemias*. 2nd edit., Part 2: The Autoimmune Anaemias. London: Churchill Livingstone; 1962.
6. 入來正躬. 体表面温度生理学. *BME*.3(7):9-15. 1989.

7. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol.*28(1):66-77. 1991.
8. H KM, O'Donovan S, Yip H, et al. A warning for warming catheters: interventional radiology's role. *Diagn Interv Radiol.*26(3):245-248. 2020.
9. Kamesaki T, Nishimura JI, Wada H, et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol.*112(3):307-315. 2020.
10. Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England journal of medicine.*384(14):1323-1334. 2021.
11. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica.*91(4):460-466. 2006.

## CQ9 CAD に対してどの薬剤が推奨されるか

●(推奨グレード：カテゴリー 2B) 寒冷回避でも改善しない中等症以上の CAD に対し確立された標準的治療法はない。溶血性貧血に対して抗補体 C1s 抗体薬 (スチムリマブ)、B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) が推奨される。

[解説] (本文 p34~参照)

寒冷回避を行っても臨床症状を伴う場合は、治療介入を検討する。CAD に対して標準治療は確立しておらず、臨床症状 (貧血、末梢循環障害など) や全身状態に応じて治療薬を選択する。治療薬は大きく抗補体薬 (スチムリマブ) と B 細胞を標的としたものに分けられるが、スチムリマブ以外は適応外使用である。

スチムリマブは補体 C1s に対するモノクローナル抗体薬で、CAD における溶血機序である補体古典経路を阻止することで貧血を改善する<sup>1)</sup>。24 例の前方非盲検単群試験では、13 例(54%)が Hb 12g/dl 以上への正常化、またはベースラインから 2g/dl 以上の上昇が認められ、さらに 6 例 (25%) では 1g/dL のヘモグロビン上昇が認められた。同様の有効性が少数例を対象に報告され<sup>2,3)</sup>、42 例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験でも、スチムリマブ投与群がプラセボ投与群に比し、有意に貧血と倦怠感を改善したと報告されている<sup>4)</sup>。抗補体 C5 抗体薬と同様に荚膜菌に対する易感染性が懸念され、髄膜炎菌、肺炎球菌に対する定期的なワクチン接種が必要だが、髄膜炎菌感染症など、目立った合併症は報告されていない。有効例において Hb の回復は速やか (1 週間以内) に認められ、投与期間中は持続するが、赤血球凝集による末梢循環障害の改善は期待出来ず、CAD の原因となる B 細胞クローンは減少しない。スチムリマブの適応は確立していないが、速やかに貧血を改善すべき状況や、他の治療薬が適応とならない場合に推奨される。

リツキシマブ単剤 (375mg/m<sup>2</sup> /週 x4 週投与) は全奏効率 45~54%、完全寛解率 4~5%で Hb 回復の中央値は 3~4.5g/d、効果持続期間は 6.5 ヶ月~11 ヶ月と比較的短い、目立った副作用は認められなかった<sup>5,6)</sup>。リツキシマブとベンダムスチンの併用は、全奏効率 71~78%、完全寛解率 40~53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かった<sup>7,8)</sup>。Grade 3-4 の好中球減少が 33%(15/45)に見られたが、感染症は 11%(5/45)に留まり、貧血の増悪は認められなかった。比較的安全と報告されているが、高齢者や感染リスクの高い患者には注意が必要で、CAD の臨床症状が強い症例や、合併症の少ない症例に推奨される。リツキシマブにフルダラビンを併用すると、全奏効率 76%、完全寛解 21%、奏功期間の中央値は 66 ヶ月以上と有効性は向上するが、Grade 4 の血液学的毒性が 14%に見られ、45%で毒性からフルダラビンを減量、または中止されるなど毒性が

高いため<sup>9)</sup>、第1選択としては推奨されない。既存治療に抵抗性のCADに対してボルテゾミブの有効性が21例のCADに検討され、32%が輸血からの離脱、またはHb 2.0g/dL以上の回復が認められた。奏功期間は16ヶ月で、Grade 3以上の有害事象は1例だけで、忍容性も比較的良好であった<sup>10)</sup>。

[参考文献]

1. Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England journal of medicine*.384(14):1323-1334. 2021. (レビュー)
2. Jager U, D'Sa S, Schorghofer C, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood*.133(9):893-901. 2019. (3 iii Div)
3. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, et al. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: lessons learned from a named patient program. *Blood Adv*.4(6):997-1005. 2020. (3 iii Div)
4. Roth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 140(9):980-991. 2022. (1iDiv)
5. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*.103(8):2925-2928. 2004. (3 iii Div)
6. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma*.47(2):253-260. 2006. (3 iii Div)
7. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*.136(4):480-488. 2020. (3 iii Div)
8. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*.130(4):537-541. 2017. (3 iii Div)
9. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*.116(17):3180-3184. 2010. (3 iii Div)
10. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*.132(5):547-550. 2018. (3 iii Div)

## CQ10 CAD に対して副腎皮質ステロイドは有効か

●（推奨グレード：カテゴリー2A）CAD に対する副腎皮質ステロイドの有効性は乏しい。長期投与による副作用を避けるため、副腎皮質ステロイドを投与しないことが望ましい。

[解説]（本文 p33～参照）

CAD に対する副腎皮質ステロイドの有効性と安全性に関する前向き研究と系統的レビューはない<sup>1)</sup>。後ろ向き研究となるが、ノルウェーの CAD 患者 86 名について解析した結果、副腎皮質ステロイドの有効性は 5 名（14%）と乏しかった<sup>2)</sup>。なお、この 5 名中 4 名が骨髄検査で悪性リンパ腫と診断され、残りに 1 名は生検を受けていなかった<sup>2)</sup>。2020 年に発表された CAD 患者 232 名を対象にした 5 カ国 24 施設を対象にした国際疾患登録研究において、副腎皮質ステロイドが予想より多く 73 名（31.5%）の患者に処方され、有効率は 16%と低かった<sup>3)</sup>。有効性が低い副腎皮質ステロイドが、依然として多くの患者に処方されていたのは残念である<sup>3,4)</sup>。2016 年の英国ガイドライン<sup>5)</sup>と、2020 年に公表された成人の自己免疫性溶血性貧血に関する国際コンセンサス会議報告書<sup>6)</sup>において、CAD に対する副腎皮質ステロイドの有効性は乏しく、長期投与は多彩な副作用（体重増加、糖尿病、免疫力低下、高脂血症、気分障害、不眠症、白内障、胃潰瘍など）を合併するため、投与を避けることが推奨されている。

[参考文献]

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *The New England journal of medicine*.385(15):1407-1419. 2021. (レビュー)
2. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*.91(4):460-466. 2006. (レビュー)
3. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*.136(4):480-488. 2020. (レビュー)
4. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*.137(10):1295-1303. 2021. (レビュー)
5. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*.176(3):395-411. 2017. (レビュー)
6. Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*.41:100648. 2020. (レビュー)