

自己免疫性溶血性貧血 診療の参照ガイド（平成 28 年度改訂版）

改訂版作成のためのワーキンググループ

（責任者）

金倉 謙 大阪大学 血液腫瘍内科

（メンバー）

亀崎豊実 自治医科大学 地域医療学センター

梶井英治 自治医科大学 地域医療学センター

川本晋一郎 神戸大学 腫瘍血液内科

北尾章人 神戸大学 腫瘍血液内科

萩原浩平 St Jude Children's Research Hospital, Computational Biology

鈴木隆浩 北里大学 血液内科

唐沢正光 公立碓氷病院 内科

小峰光博 昭和大学藤が丘病院 内科

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

研究代表者 荒井俊也

平成 29 年（2017 年）3 月

目次

1. 緒言

- 1) はじめに
- 2) 作成法

2. 定義・疾患概念

3. 診断基準と病型分類

- 1) 診断基準の適用の実際
 - (1) 病型分類
 - (2) Coombs 試験 (抗グロブリン試験)
 - (3) 混合式の病型
 - (4) 健常者の Coombs 試験陽性
 - (5) 続発性 AIHA
- 2) 重症度分類

4. 疫学

5. 病因

6. 病態発生

- 1) 温式抗体による溶血
- 2) 冷式抗体による溶血
 - (1) 寒冷凝集素
 - (2) Donath-Landsteiner 抗体(二相性溶血素)
- 3) 赤血球抗原
- 4) 赤血球結合抗体量と Coombs 陰性 AIHA

7. 臨床像

- 1) 症状と所見
 - (1) 温式 AIHA
 - (2) 寒冷凝集素症
 - (3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

8. 検査所見

- 1) 血液所見
- 2) 骨髄所見
- 3) 血液生化学所見
- 4) 鉄・赤血球動態

5) 免疫血清学所見

6) 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート

9. 治療

1) 治療計画の概要

2) 温式抗体による AIHA の治療

- (1) 副腎皮質ステロイド薬単独による治療
 - a. 初期治療 (寛解導入療法)
 - b. 維持療法
 - c. 輸血
- (2) ステロイド不応・不耐時の 2 次治療
 - a. 摘脾術
 - b. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ)
 - c. 免疫抑制薬
- (3) その他の不応・再発例への対応
- (4) 高度不応例に対する治療

3) 冷式抗体による AIHA の治療

- (1) CAD の一般的な治療
- (2) 慢性寒冷凝集素症の治療
 - a. リツキシマブ単独療法
 - b. リツキシマブ+フルダラビン併用療法
- (3) PCH の治療

10. 臨床経過

1) 温式 AIHA

- (1) 小児例の臨床経過
- (2) 成人例の臨床経過

2) 寒冷凝集素症

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

4) 温式 AIHA での Coombs 試験の陰性化

11. 長期予後と自然歴

12. 今後の課題と将来展望

参考文献

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下で特定疾患の調査研究対象として取り上げられた。昭和 52 年度からは再生不良性貧血、ITP と合わせて特発性造血障害としてまとめられ、内野治人、前川正、野村武夫、溝口秀昭、小峰光博、小澤敬也、黒川峰夫、荒井俊也を班長として調査研究が継続され、40 年を経た。この間、病態発生や分子機序の理解は著しく深まり、抗体療法などの新しい治療法も報告されているが、依然として副腎皮質ステロイド薬を中心とした状況から脱却していない現状にある。

自己免疫性溶血性貧血は、温式抗体によるにせよ、冷式抗体によるにせよ、発生頻度が低く、すべての年齢層に発症すること、病因・病態・自然歴などの多様性から、比較試験などの対象として取り上げられることはほとんどなかったといえる。主要な治療薬である副腎皮質ステロイド薬の効果がときに劇的であり、溶血の抑制にも長期にわたって頼れることが、その必要性を削いできたともいえる。しかし、ステロイド依存性で高用量を長期に使用することを余儀なくされた場合に起こりうる、しばしば破滅的な副作用も十分知られている。そのような結末を未然に防ぐ意味でも二次・三次選択となる治療法の開発評価は依然として重要な意義を持つ。

副腎皮質ステロイド薬の温式 AIHA に対する卓効は 1950 年代から知られ、60 年以上の臨床経験の集積があり、現在もなおその系譜から幾歩も出ていない。そして、あらゆる新しい治療上の試みは、まずステロイド薬を前提に論じることが宿命的に必要である。

ここでは、研究班が進めてきた臨床病態、治療成績、自然歴などについての知見に基づき基礎研究からみた本症の理解、新しい治療法の動向などを含めて、「診療の参照ガイド」としたい。

2) 作成法

治療効果や病態の解釈などについてそのエビデンスレベルを示すために、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) の定義 (表 1) に沿い、該当する本文中に注記した。治療研究のエビデンスレベルについて、研究班が行った前方視研究の結果は“よくデザインされた”といえるかは不明で、評価が甘いとも考えられるが、ここでは【Ⅲ】として取り扱った。

疫学データで最も新しいのは、平成 10 年度に特定疾患の疫学研究班 (班長 大野良之) が行ったものがあるが、それ以前に行われた全国調査などの成績も適宜利用した。温式 AIHA の臨床病態と予後については主に研究班が把握している後方視集団と前方視集団の追跡調査の結果に基づいている。治療成績については、内外ともに比較試験の成績は極めて乏しく、エビデンスレベルの高い臨床研究は少ないことに留意が必要である。

しかし、長い臨床経験の集積によって得られた結果はそれなりに信頼度の高いものとして評価できると考えられる。治療薬としてあげられるもので、現状では保険適用とされないものも多い。今後は国際共同研究の取り組みなどを通じて事態は変わっていくことが期待される。

表 1. AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) の Evidence Level 定義

Level of Evidence	Study Design
Level Ia	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
Level Ib	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIa	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIb	少なくとも一つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス

Level III	よくデザインされた非実験的記述的研究による（比較研究や相関研究，ケースコントロール研究など）エビデンス
Level IV	専門家委員会の報告や意見，あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

2. 定義・疾患概念

赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され，抗原抗体反応の結果赤血球が傷害を受け，赤血球寿命が著しく短縮（溶血）し，貧血をきたす病態である（1～3）。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・予後の面でも多様に富む不均質な病態群と理解される。抗赤血球自己抗体は，37℃あるいは体温以下の低温条件で，自己赤血球と結合し，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，抗体の性状，臨床的表現型，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⁴⁾。自己免疫性溶血性貧血はその一病型として，Coombs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⁵⁾。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2と表3に示す⁶⁾。

表2. 溶血性貧血の診断基準 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度改訂）

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

表3. 自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の診断基準 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成22年度一部改訂）

-
1. 溶血性貧血の診断基準を満たす。
 2. 広スペクトル抗血清による直接Coombs試験が陽性である。
 3. 同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血，新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。
 4. 1.～3. によって診断するが，さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって，温式（37℃）の1)と，冷式（4℃）の2)および3)に区分する。
 - 1) 温式自己免疫性溶血性貧血

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接 Coombs 試験で IgG のみ、または IgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体または広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

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。直接 Coombs 試験では補体成分が検出される。

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素 (Donath-Landsteiner 抗体) が検出される。

5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。

急性 : 推定発病または診断から 6 か月までに治癒する。

慢性 : 推定発病または診断から 6 か月以上遷延する。

特発性 : 基礎疾患を認めない。

続発性 : 先行または随伴する基礎疾患を認める。

6. 参 考

1) 診断には赤血球の形態所見 (球状赤血球, 赤血球凝集など) も参考になる。

2) 温式 AIHA では、常用法による直接 Coombs 試験が陰性のことがある (Coombs 陰性 AIHA)。この場合、患者赤血球結合 IgG の定量が診断に有用である。

3) 特発性温式 AIHA に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が合併することがある (Evans 症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。

4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある (低力価寒冷凝集素症)。

5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。

6) 基礎疾患には自己免疫疾患, リウマチ性疾患, リンパ増殖性疾患, 免疫不全症, 腫瘍, 感染症 (マイコプラズマ, ウイルス) などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがある。

7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接 Coombs 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。赤血球寿命や造血機能の定量的な測定法として、ラジオアイソトープを用いた見かけの赤血球半寿命の測定やフェロキネティクス検査がかつては日常的に行われたが、現在では事実上行われなため、新しい改訂診断基準ではそれらは削除されているが、実地臨床上著しい問題となることは少ないと考えられる。

(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 1, 2, 3, 7)。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、混合式 (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、臨床床上は意義がある。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・リンパ腫などのリンパ免疫系疾患、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、異論の余地がある。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（「(5) 続発性 AIHA : j. 薬剤」を参照のこと）。

(2) Coombs 試験（抗グロブリン試験）

広義の AIHA 診断には、広スペクトル抗血清（一般的に抗ヒト IgG 血清と抗ヒト補体モノクローナル抗体の混合）を用いた直接 Coombs 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、冷式抗体による寒冷凝集素症（CAD）や発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）においても直接 Coombs 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、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 Coombs 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 Coombs 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 8)。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反応温度域(温度作動域 thermal amplitude)の検討も有用である。広スペクトル抗血清や抗補体血清でのみ直接 Coombs 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 (Coombs 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スペクトル抗血清は 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 Coombs 試験も陽性を示す。直接 Coombs 試験は陰性で、間接 Coombs 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) 混合式の病型

混合式 AIHA の診断基準は報告者によって異なる。Shulman らは、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 9)。

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 らの報告では 3/67 例 (4.5%) が混合式で、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 10)。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 Coombs 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式 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 11)。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。上記の Coombs 陰性 AIHA と寒冷凝集素症の合併も広義の混合式 AIHA といえる。

(4) 健常者の Coombs 試験陽性

健常供血者で直接 Coombs 試験が陽性のことがある。英国で 1/9,000 人 12)、欧州で 1/13,000~14,000 人 13) 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 13)。

(5) 続発性 AIHA

a. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE では直接 Coombs 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 Coombs 試験の陽性化が認められ、5~10% に AIHA が合併する。Coombs 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 14)。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 15)、Hodgkin リンパ腫ではさらに低く 0.2% 程度に合併する 16)。血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫では 40~50% に直接 Coombs 陽性が観察され、しばしば活動性溶血をきたす。Castleman リンパ腫や特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) などでも Coombs 陽性の頻度は高い。

c. AIDS (後天性免疫不全症候群)

直接 Coombs 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 17)。

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 PRCA に合併した AIHA 例で赤血球自己抗体、CFUe、BFUe 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 18)。

f. 骨髄異形成症候群

MDS では直接 Coombs 試験陽性が 8.1% に、ほかの自己抗体が 22.3% で陽性という 19)。グロブリン種は IgG±補体、補体などである。

g. 卵巣腫瘍

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、嚢腫や腺癌のこともある 20)。ステロイド薬や摘脾に抵抗性で、腫瘍摘出によって治癒する点特徴的である。自己抗体の出現機序は不明である。嚢腫液に抗体活性がみられることもある。卵巣

以外の囊胞性疾患での報告もある。

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 21)。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。Coombs 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 Coombs 陽性の溶血亢進を起こすことがある。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 22)。

j. 薬剤

1970 年代には α 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sporin 系が 40% から 70% を占めている 23, 24)。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 β ラクタム阻害薬との合剤であるタズバクタムの頻度も高いので注意を有する 23, 24)。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 25) 【Ⅲ】。

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質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 23)。以上のいずれのタイプも通常、直接 Coombs 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 α 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 26, 27)。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 28)。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 29)。

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 年度に修正した (表 4)。これは温式特発性 AIHA を対象としている。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による治療を指している。

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 (平成16年度修正)

stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

注 温式自己免疫性溶血性貧血を対象としている。副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が予後を規定することから、治療反応性を考慮した。平成27年に新たに難病に指定され、Stage3以上が対象とされている(29,5)。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dl以上の者は対象外であり、ヘモグロビン濃度7g/dl未満でも薬物療法の必要がない場合は、stage2と判断する。また、当該重症度基準は温式AIHAのものであるが、冷式AIHAについては暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

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30)、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)であり、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1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(31)。欧米での年間発症頻度は数万対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(32,33)、おそらく両者の頻度差はさほど大きくなくほぼ同数に近いと考えられる。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(33)。全体での男/女は1/2~3で女性にやや多い(図2)。

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(31)。

寒冷凝集素症のうち慢性特発性は40歳以後にほぼ限られ男に目立つが(34)、続発性は小児ないし若年成人に多い(36)。

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(35)。

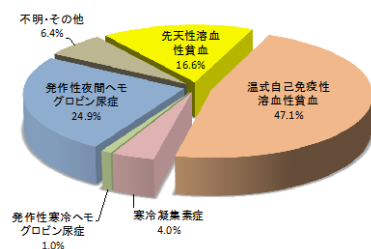


図1 溶血性貧血患者の病型比率—平成10年度疫学調査による(31)

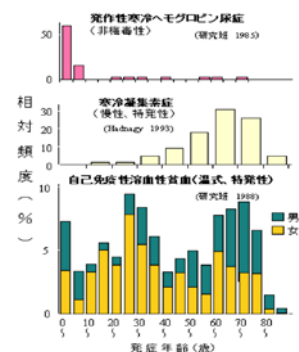


図2 AIHA3病型の発症年齢分布 (33, 34, 36)

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 2)。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 2)。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。自己反応性 B リンパ球の存在が証明される一方、腫瘍化した B 細胞に由来する抗体も報告されている。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 37)。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 が単離されている 38)。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 39)。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 40, 41, 41. 5)。それでも現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合って生じる多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。そのなかで、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

6. 病態発生

1) 温式抗体による溶血

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 42)。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)。貪食による溶血に関与する要因として、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、作用温度域、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、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 Coombs 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 43)。

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、バンド 3 に対する抗体で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 (K 細胞) による抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 機序も関与すると考えられる 3)。

2) 冷式抗体による溶血

冷式抗体による溶血では補体系が活性化され、C3b 受容体を持つ網内系細胞 (主に肝臓の Kupffer 細胞) によって貪食破壊される血

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が形成されて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。冷式抗体では作用温度域が重要で、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℃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

寒冷凝集素は、ほとんどが IgM で、Ii 血液型特異性を示す。寒冷凝集素は健康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。IgM 抗体は低温条件でも C1q を結合し、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。

臨床症状の発現には力価より作用温度域や補体活性化能が重要であり 44)、凝集素価と溶血所見とは相関が乏しい。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 45)。すなわち、通常法 (4℃、生理食塩水法) で正常～やや高値でも、反応温度域を検討すると 30℃以上でも凝集活性が残ることがある。生食法で検出できない場合でもアルブミン法 (血球と血清の希釈を 22% (または 30%) アルブミン液で行う) を用いると凝集素価の上昇や反応温度域の拡大を証明できることがある 46)。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 47)。

特発性慢性寒冷凝集素症の典型的な症例では、凝集素価は数万～100 万倍に達し、血中に単クローン性 IgM が検出される。多くの場合軽鎖が κ で、I 特異性を示す。続発性 CAD では、マイコプラズマ、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの感染に伴う場合や悪性リンパ腫に続発する場合がある。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。またリンパ腫の場合は単クローン性で i 特異性が多い。i 特異性の場合、i 抗原は成人赤血球では発現が弱いため溶血を起こしにくい傾向がある。

(2) Donath-Landsteiner 抗体 (二相性溶血素) (以下 DL 抗体と略す)

PCH の原因となる特異な 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。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、高温動作動域を呈する DL 抗体の場合は二相性溶血に加えて单相性溶血を示す場合がある 47.5)。古くから梅毒との関連が知られているが、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。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) 赤血球抗原

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 ポリペプチド、Rh 関連ポリペプチド (RhAG)、バンド 3、グリコフォリン A などとの反応がみられ、特に Rh ポリペプチドとの関係が深いことが確認された 48)。

Rh 血液型物質は 30kD の 12 個膜貫通部分を持つ疎水性ポリペプチド (Rh30) 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つのポリペプチド上に存在する(48)。Rhポリペプチドのエピトープ構造も解明されてきている。

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、中5例はバンド3のみとの反応であった。RhDあるいはRhCEポリペプチドの外側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(50)。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(51)。

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。Ii抗原はシアル酸含量が高く、IgM寒冷凝集素の認識抗原となる。DL抗体はP血液型特異性を示す。P血液型物質はグロボシンドと類似し、抗グロボシン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。

4) 赤血球結合抗体量とCoombs陰性AIHA

通常法による直接Coombs試験は陰性だが明らかな溶血所見があり、副腎皮質ステロイド薬に反応する例は、いわゆるCoombs陰性AIHAとして取り扱われる(52)。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。Coombs陰性AIHAも陽性と同様に、特発性のことも続発性のことも、またEvans症候群の形をとることもある。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分離液を調製し、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。

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IgG100分子/赤血球以下の検出が可能である。RosseはCoombs陰性AIHA例の結合IgG分子数は50~450/赤血球とし(53)、DubarryらはELISA法により、健常者では54分子、温式AIHAでは平均920/赤血球であったが、貧血のない例では平均306/赤血球とした(54)。IgMとIgA分子数も同時に検討したが高値例はなかった。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 、Coombs陰性AIHAでは 144 ± 93 、Coombs陽性例では $1,736 \pm 2,150$ であった(図3)(55, 56)。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、Coombs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【III】(図4)(56)。Coombs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。Coombs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。Coombs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(57)。Coombs試験陰性AIHAの原因としては、上記のCoombs試験感度以下の結合IgGが約8割で、IgA/IgM自己抗体がそれぞれ4%、1%、低親和性IgG自己抗体が15%であり(56.5)、疑った場合は専門施設(<http://aiha.a.ia9.jp>)へのコンサルトが奨められる。

小児のLederer貧血は急性貧血、黄疸、腹痛、痙攣、白血球増加を特徴とする後天性溶血性貧血で、急性AIHAに類似し、Coombs陰性AIHAの一種と理解されている(58)。一部の例ではCoombs試験が陽性を示し、ほかの場合もPolybrene法など高感度法によれば陽性結果が得られる。



図3 赤血球結合 IgG 分子数と Coombs 陰性 AIHA (55, 56)

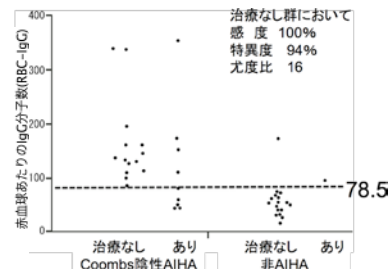


図4 ステロイド治療の有無と赤血球結合 IgG 分子数 (56)

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。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特異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(32, 59)。

特異性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併する場合を Evans 症候群と呼び、特異性 AIHA の10～20%程度を占める(60)。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(61)。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。

(2) 寒冷凝集素症 (CAD)

臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。感染に続発する CAD は、比較的急激に発症し、ヘモグロビン尿を伴い貧血も高度となることが多い。マイコプラズマ感染では、発症から2～3週後の肺炎の回復期に溶血症状をきたす。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ヵ月以内である。特異性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷曝露による溶血発作を認めることもある(36)。

循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、Raynaud 現象などがみられる。これは皮膚微小血管内でのスラッジングによる。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。赤血球凝集のため注射針がつまって採血不能で気づかれることもある。脾腫はあっても軽度である。

(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異性病型が残っている(35, 36)。

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 62)。

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 63) あるいは biphasic hemolysin hemolytic anemia 64) 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容血が長期間にわたってみられる。

8. 検査所見

1) 血液所見

温式 AIHA の貧血の強さはまちまちだが高度が多く、診断時のヘモグロビン濃度は二峰性に分布していた 32)。MCV は高値に傾くが、ときに自己凝集による極端な見かけの異常高値を示すことがあり、診断の参考になる。計算上の MCV 値は平均 111.3f1 で、ときに 170f1 以上もみられた 33)。粒度分布図では 2~3 個の凝集によるピークがみられ、標本上でも 2~3 個の凝集像がしばしばみられる。網赤血球は、急激発症の一定期間、無形成クリーゼの合併、基礎疾患による骨髓機能低下などを除けば、著明増加が原則である。小球状赤血球と多染性大赤血球との混在が特徴的で、後者は shift cell と呼ばれ骨髓から早期に放出された幼若網赤血球である。網赤血球反応の遅れが目立つことがあり、網赤血球産生指数 (reticulocyte production index : RPI) が 2.1 未満の症例が 37% を占めていた 65)。このなかには無効造血の亢進に帰せられるものもあると考えられるが 66)、自己抗体が赤芽球に作用する可能性も否定できない。フェロキネティクス解析から、AIHA では赤血球産生と崩壊に量的解離はなく、無効造血はないとする成績と 20~40% の無効造血を認める報告とがある。

CAD では、貧血は軽度~中等度が多いが、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で、塗抹標本上のみでなく、採血管の壁面で凝集によるざらつきがみられる。加温によって凝集は可逆的に消失する。赤沈の高度促進も凝集のためである。MCV の不自然な高値に注目する 67)。血清補体価は消費のため低値となる。

PCH では、発作中と発作直後の直接 Coombs 試験は補体成分 (主に C3d) による陽性を示す 62, 63)。寒冷条件下で行えば間接 Coombs 試験も抗 IgG で陽性となる。DL 抗体は体温条件では遊離するが、室温では IgG に対する直接 Coombs 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。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 62~64)。急激発症では貧血の進行が速く、網赤血球増加がなかったり減少することもある。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 63, 68)。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。

2) 骨髓所見

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

溶血亢進を反映する所見がみられる。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）、GOT 上昇、ハプトグロビン低下などをみる。総ビリルビン値が 5mg/dL を超すことは少ない。多クローン性高 γ グロブリン血症もしばしばみられる。

4) 鉄・赤血球動態

鉄・赤血球動態フェロキネティクス検査は診断に必須でなく、また現在では行われませんが、未治療時には、血漿鉄消失率は促進し、血漿鉄交代率は亢進するが、鉄の末梢血への回収曲線は速やかな立ち上がりを示すものの正常域に達する前に下降に向かうのが定型的である(69)。⁵¹Cr 標識法による見かけの自己赤血球半寿命 (T1/2) は 5~6 日以下までの著明短縮を示すことが多い。ヘモグロビン濃度が 6.8 ± 2.8 g/dL の特発性 54 例では 9.6 ± 6.3 日であった(32)。

5) 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、マイクロゾーム抗体、抗核抗体、LE テスト、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(32, 59)。梅毒血清反応の生物学的偽陽性もみられる。

6) 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート (図 5)

血液検査や臨床症状から溶血性貧血を疑った場合は、直接 Coombs 試験を行い、陽性の場合は特異的 Coombs 試験で赤血球上の IgG と補体成分を確認する。補体のみ陽性の場合、寒冷凝集素症 (CAD) や発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) の鑑別のため、寒冷凝集素価測定と Donath-Landsteiner (DL) 試験を行う。

直接 Coombs 試験陰性の場合には他の溶血性疾患の可能性について検索を行うと共に、赤血球結合 IgG 定量や IgA/IgM クームス試験も考慮する(70)。また、Coombs 試験がカラム法陽性・試験管法陰性の場合、赤血球結合 IgG 定量が低値であっても、低親和性自己抗体による AIHA の可能性がある。

寒冷凝集素は、凝集価が 512 倍以上、または 512 倍未満でも 30°C 以上で凝集活性がある場合には病的意義がある。スクリーニング検査として、患者血清 (37~40°C 下で分離) と生食で 3~5% に調整した 0 型赤血球を混和し、室温 (20~24°C) 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。凝集がみられた場合には、さらに温度作動域の検討を行う。37°C, 30°C, 室温, 4°C 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 0 型赤血球を混和し、37°C 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°C での寒冷凝集素価とする。その後、30°C 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°C (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、温度作動域が拡大、すなわち 30°C 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(3, 46, 71)。アルブミン法では、生食の代わりに 22% アルブミン液を用いて血清と赤血球の希釈を行い、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。

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。患者血液で行う直接 DL 試験^{注1)}と患者血清中の DL 抗体を証明する間接 DL 試験^{注2)}

がある2, 46).

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3).

直接Coombs試験が陰性であったり, 特異的Coombs試験で補体のみ陽性の場合でも, 症状などから温式AIHAが疑われる場合やほかの溶血性貧血が否定された場合は, 赤血球結合IgG定量を行うとCoombs陰性AIHAと診断できることがある.

温式AIHA(Coombs陰性AIHAも含む)と寒冷凝集素症(低力価CADを含む)が合併している場合は, 混合型AIHAの診断となる(Coombs陰性AIHAと寒冷凝集素症の合併も広義の混合式AIHAといえる).

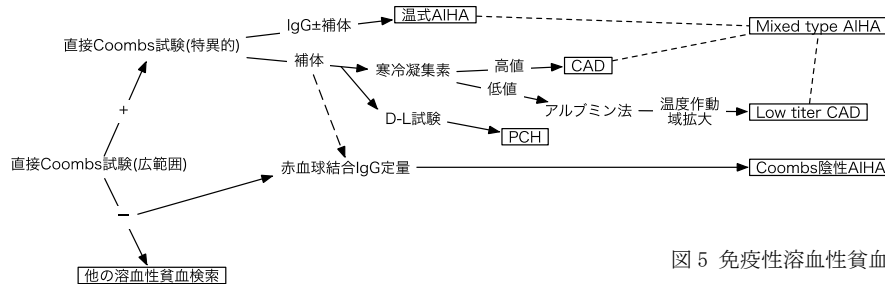


図5 免疫性溶血性貧血の診断フローチャート
赤血球結合IgG定量法と洗浄前

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(図5.5) 56.5).

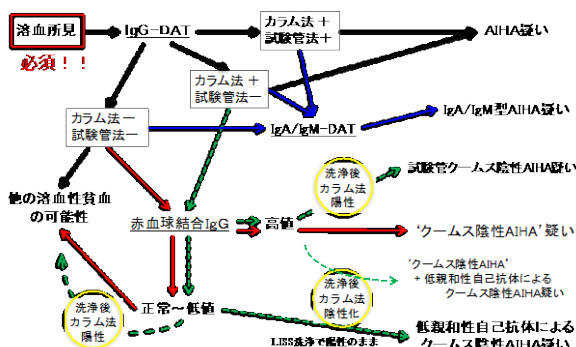


図5.5 クームス陰性AIHAの網羅的診断アルゴリズム

9. 治療

1) 治療計画の概要

AIHA の病因や病態発生は単純でなく多様と考えられるので、それぞれに対応した治療法を選択できれば理想的である。しかし、現状では自己免疫現象の成立や進展・維持機構はよく解明されていないので、非特異的な手段によって、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という守勢に立った治療計画を設定する。その際、治療は非特異的であることに鑑み、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。

温式 AIHA に対する副腎皮質ステロイド薬の卓効が知られて 50 年以上が経過し、その間種々な治療法が報告されたが、それぞれの有効性評価については臨床経験の積み重ねからたかだか後方視的な集計がなされたといつてよい。1990 年代から少数例であるが治療法の評価に取り組む動きみられるようになったが、有力な治療薬が新たに開発されたわけではないのでインパクトの強い成績を期待するのは酷であろう。したがって、治療計画全体のなかでの位置づけは明確でなく決定打となっていない。むしろ、例外的な難治性の重症例に同種造血幹細胞移植の試みが散見される状況に至っている。近年リンパ系細胞を標的とした抗体製剤が AIHA の治療に試みられ、有望な成績が示されてきた。それでも特異性の観点から完成度の高い治療法とはいえないが、新たなアプローチとして臨床的検証が行われ適切に位置づけられることが望まれる。

なお、以下に述べる従来からの主要な治療法以外の治療薬は原則としてどれも保険適用を認められていないことに十分留意する必要がある。

2) 温式抗体による AIHA の治療

(1) 副腎皮質ステロイド薬単独による治療

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が従来からの三本柱であり、副腎皮質ステロイド薬が第一選択である。後二者の選択順位は症例によって異なるが、一般論としては摘脾術が二次選択であろう。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数ヶ月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。副腎皮質ステロイド薬の有用性は抜群であり、高い信頼をおけるが、逆に過量投与や深追いによって不可逆的で破滅的な副作用や合併症を招くおそれがあることには絶えず警戒が必要である。二次・三次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが従来からの原則である。AIHA の自然歴、すなわち無治療か適切な副腎皮質ステロイド薬による治療が行われない場合の死亡率は 31-53% と報告されており 72), 何らかの介入を行わなければ、予後不良な疾患である。ステロイド療法を行った場合の 1 年以内の死亡率は 8.5~9.1% と自然経過に比べて著しく低く、有効性も 65~84% とおおむね良好であり、おそらく特発性の 80~90% はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる【III】。近年、モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブがステロイド不応例に対する新たな治療法として有望視されている。現在提唱されている治療の枠組みを図 6 に示す 73, 74, 74.5)。

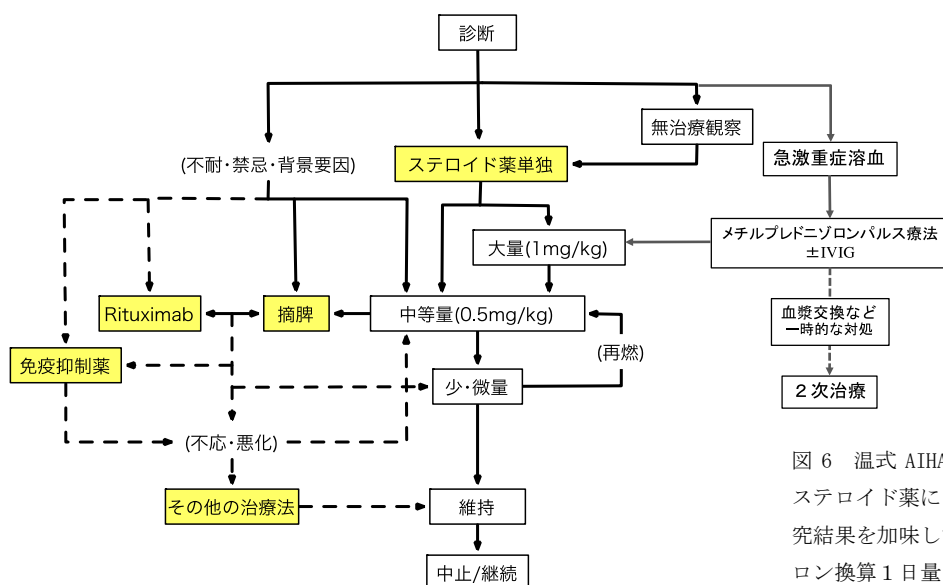


図 6 温式 AIHA の治療計画；標準的に採用されているステロイド薬による治療計画であり，研究班の前方視研究結果を加味した．ステロイド薬の投与量はプレドニゾン換算 1 日量 (mg/kg) を示す．

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，プレドニゾン換算で 1.0-1.5mg/kg の大量（標準量）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【III】。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。標準量以上のステロイド薬の大量使用がより優れた効果をもたらすか否かは確立していない。特にメチルプレドニゾンやデキサメサゾンを実験的に大量投与することが標準量による寛解導入効果を凌駕するか否かの検証成績はない。実際には急速な効果を望んだり，急激発症の重症例に行われるようである。大量ステロイド薬投与は，大腿骨頭壊死の誘因ともなるので得失を考慮した判断が求められる。逆にステロイドの中等量（プレドニゾン 0.5mg/kg 相当量）と標準量との比較も十分評価されたわけではない。高齢者や随伴疾患があるなど背景に不利な条件があるときはむしろ減量投与が勧められる。デキサメサゾンの大量間欠投与（40mg，4 日間，4 週ごと）で良好な溶血改善が得られたとの報告があるが【III】，長期成績は明らかでない 75）。

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。隔日投与も副作用の軽減に有用とされている 3）。急性型であったり，直接 Coombs 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 59）。

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 Coombs 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 Coombs 試験が陰性化し数ヶ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 Coombs 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。

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、二次性 AIHA の可能性を検討した後に、二次・三次選択である摘脾や免疫抑制薬、抗体製剤の採用を積極的に考える【III】。

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。副作用として消化性潰瘍、易感染性、満月様顔貌、痤瘡、骨粗鬆症、糖代謝異常（糖尿病）、脂質代謝異常（高脂血症）、白内障、緑内障、大腿骨頭壊死などがみられる。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76）。骨粗鬆症を予防するため、5mg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77）が、難治性の顎骨壊死の併発に注意する78）。Vitamin Dやカルシウム製剤、葉酸の補充も推奨されている73）。

c. 輸血

AIHAでは血清中の遊離抗体や赤血球抗原の被覆のため血液型判定や交差適合試験が干渉されやすい。そのため、適合血の選択が難しくなり、不適合輸血の危険が高まるとされる。患者血清中に同種抗体（不規則抗体）が存在することもあり、輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある。そのような理由で、AIHA症例では輸血は決して安易には行わず、できる限り避けるべきとするのが一般論である83）。

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高い。また、抗体が反応する血液型抗原を欠く供血者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28）。

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84、84.5）【III】。

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85）。輸血速度も、可能であれば、1ml/kg/時間以下が望ましい3）。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86）。また、PEGを用いた自己抗体吸収法も利用されている87）。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85、86）。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ヵ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 85~88)。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 89)、DNA タイピングも有効である 90)。

寒冷凝集素症などの冷式 AIHA の場合では、自己抗体は一般的に 37℃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℃ 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 86)。

(2) ステロイド不応・不耐時の 2 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 86.5, 86.6)。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。優先順位や適応条件についての明確な基準はなく、患者の個別の状況により選択され、いずれの治療法も AIHA への保健適応はない。唯一、脾摘とリツキシマブについては、短期の有効性が実証されており、脾摘が標準的な 2 次治療として推奨されている。

a. 摘脾術

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、摘脾は古くから行われてきた。しかし、摘脾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、摘脾のみで病態の消失を期待することはできない。

免疫抑制薬との優先順位は確定しておらず、症例ごとに選択する。日本では特発性 AIHA の約 15%で摘脾が行われ、選択順位は二次・三次選択が相半ばした。発症から摘脾までの期間は 0.4~8.5 年 (メディアン 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【III】。摘脾の理由は、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、脾サイズは摘脾効果と相関しない 79)。文献報告での有効率も総体としてみると 60%程度である 3, 7)。摘脾後に Coombs 試験が陰性化することがあるが、摘脾が 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。長い時間枠のなかで適切に、また積極的に採用すべきであろう。

摘脾術の割合は、日本では 15%で欧米の 25~57%に比べてかなり低い。摘脾術の有効性は免疫抑制薬と比べて明らかに高く、免疫抑制薬の副作用を考慮すると、二次選択としての摘脾術の重要性を指摘したい。最近では経腹腔鏡的アプローチで比較的安かつ容易に行うことができる 80)。脾摘後は感染症(敗血症)のリスクは増えるが、死亡率の上昇は認められていない。術前のワクチン接種や発熱時の抗菌薬の使用が重症感染症予防に有効とされている 81)。脾摘後の血栓症や肺高血圧の報告もあり 82)、抗凝固薬による予防も必要な場合がある。脾摘の有効性の予測因子は明らかになっていないが、ステロイド投与が不要となる症例や、20%程度に治癒症例もみられることから、ステロイド不応性 AIHA の 2 次治療として推奨されている 73)。脾摘に不応の場合は副脾の検索も必要となる。

b. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ)

ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) は、IgG1, κ のキメラ抗体で、in vivo で B リンパ球を選択的に障害し抗体産生を抑制すると考えられており、難治性自己免疫疾患に試みられている。ステロイド不応性温式 AIHA に対する半世紀ぶりの新たな治療法として注目されており、ステロイド不応 AIHA の二次・三次選択として標準治療に位置づけられる可能性もある 73, 107)。短期の有効性について多くの報告はあるが、保険適応はない。

小児の AIHA, Evans 症候群で前治療に不応/再発例に週 1 回 375mg/m²を 4 回まで点滴静注すると, 有効率 87%, 約半数で Coombs 試験が陰性化し, 副作用は軽度という. 効果発現も比較的速やかで, 一部に再燃があるが再投与に反応した. 効果持続も長く, ステロイド薬の長期投与に起因する諸問題を回避できる可能性がある 103) 【III】. 成人の難治性 AIHA や慢性リンパ性白血病に合併した AIHA にも試みられ, 有効性が認められている 103, 104) 【IV】. 標準治療不応例を中心に試みられ, 5 症例以上の治療成績が 9 件 (77 例) 報告されており, 40~100%の有効率と長期の寛解維持が認められ, 重篤な副作用の報告はない 105). 抗体療法に対する期待は高く, 海外では多施設の研究も行われてきている 106). 安全性に関しても大きな問題はないが, 血液腫瘍合併例で 2 例の進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症が報告されている 105). 脾摘が困難な場合 (重度の肥満や血栓症の合併など) や手術を拒否された場合の選択肢と考えられるが, 症例の蓄積が少なく, 現状では長期の有効性が確認されていない. また, 1-3 年ごとに投与を繰り返す必要があり, PML などの感染症リスクの増大やリツキシマブへの耐性化が危惧される. 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 76). 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 73). 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 106. 5).

低用量のリツキシマブによる特発性 AIHA の初期治療と 2 次治療に関する前向き研究が報告された 91, 92). 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. 投与量や使用法について国内の共同試験が待たれる.

最近, 第一選択としてのステロイド単独治療とステロイド・リツキシマブ併用治療のランダム化比較試験が報告された 93). 1 年後, 3 年後の有効率ならびに無再発生存率は併用療法で有意に高く, 副作用や重篤な合併症には有意差がなかった 【I b】.

成人の温式 AIHA に対するリツキシマブの安全性と有効性の評価を目的とした二重盲検無作為化試験がフランスで実施された 93. 1). 新規に診断され, ステロイド治療開始から 6 週以内の温式 AIHA 症例 32 例 (男/女 15/17, 平均年齢 71±16) に対して, リツキシマブまたはプラセボ 1, 000mg を 2 週開けて 2 回投与し, 標準的なステロイド治療に併用した. 1 年後の全奏効率はリツキシマブ群で 75% (CR 11 例, PR 1 例), プラセボ群で 31% (CR 5 例) であった (p=0. 32). 2 年後の CR 症例は, リツキシマブ群で 10/16, プラセボ群では 3/16 であった (p=0. 11). 2 年間でプラセボ群では 6 例が亡くなったが, リツキシマブ群では死亡例はなかった. 新規に診断された成人 AIHA に対するステロイド療法へのリツキシマブの併用は, プラセボと比較して有効かつ安全であることが示された 【I b】.

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. ただし, 低用量の投与では, 年齢や性別による有効率の差が明らかになっていることから 93. 2), 投与量については性・年齢を考慮して調整するプロトコルが望まれる 93. 3). また, 本邦での投与量や使用法について国内の試験が待たれる.

c. 免疫抑制薬

ステロイド薬に次ぐ薬物療法の二次選択として, シクロホスファミド (50-100mg/日) やアザチオプリン (50-100mg/日) などの細胞障害性免疫抑制薬がしばしば用いられる. 6-メルカプトプリンやメトトレキサートも同じ目的で使用されることがある. これらの主な作用

は抗体産生抑制にあると考えられる。標準量のステロイドに不応であったり、依存性寛解のとき、副作用が無視できないとき、ステロイドに不耐あるいは禁忌となる条件のあるとき、高齢者などで摘脾を行い難いときなどに考慮される。摘脾の効果が不十分であったり、摘脾後の再燃例も同様であり、多くは単独でなく中等量ないし少量のステロイド薬との併用で開始される。細胞障害作用、免疫抑制作用、催奇形性、発癌性、不妊症など十分な注意と観察のもとに使用する。効果判定には4週以上の投与が必要で、有効ならステロイド薬を先に減量する方法をとる。たとえ有効であっても数ヵ月以上の長期投与は避ける。AIHAにおいてどれが最も優れているか十分な成績はないが、抗体産生抑制にはシクロホスファミドがアザチオプリンより有効であるとされるが、副作用も多い。一般に単独使用ではないので、この種の薬剤の有用性の評価は難しいが、上記のような条件下で使用したとき、主治医判定では35～40%の有効率が得られる【III】。有効の理由は主にステロイド薬の減量効果が多い(33)。

(3) その他の不応・再発例への対応

上記の標準的治療が無効な場合には、複数の治療法が提唱され、有効の報告がみられるが、優先順位や適応条件についての明確な基準はない。また、日本において、以下の治療法はいずれもAIHAに保険適用はない。従来からの標準的な治療に不応あるいは反復再燃するなどの症例に対する救済療法として当面は位置づけ、注意深い経験の集積を待つて妥当な位置づけをしてゆく必要がある。

過去30年間のAIHA治療法に関する文献の研究デザインはすべてケースシリーズ研究であり、ランダム化比較試験やメタ分析などの高い妥当性を有するエビデンスのあるものはみられない。AIHAの自然歴や頻度を考慮すると、現状において妥当性のあるステロイド療法をベースに、二次治療の選択について多施設共同で前向きな比較試験を企画する必要がある。

a. ダナゾール

寛解導入時に副腎皮質ステロイド薬と併用し、ステロイド薬の早期減量を図ったり、不応・再発例に併用するなどの投与方法が考えられる。ステロイド薬単独との比較や摘脾の回避効果の検討も必要であろう(96)。近年、使用について検討した報告は少ない。三次・四次選択に位置づければ不応・再発例に利用できる可能性があるが【IV】、保険適用はない。

b. シクロスポリン (CsA)

温式AIHAでステロイド薬とダナゾールの併用療法と、それにCsAを加えた群で比較すると、寛解率、再発率ともにCsAの併用効果が認められた(97, 98)。CsAには骨髄抑制作用がないが、長期の維持投与が必要となる可能性がある。CsAの位置づけを、二次・三次選択の免疫抑制薬とするか、不応・再発例に対する三次・四次選択とするかについてはまとまった検討成績がなく、今後の評価が待たれる【IV】。

c. ミコフェノール酸モフェチル

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、自己免疫疾患にも試みられ、AIHAにおいても有効例の報告がある(111)【IV】。ステロイド、免疫グロブリン、大量シクロホスファミド療法に不応な特発性AIHA 3例とEvans症候群1例で有効であった(112)。Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)における血球減少に対しても有効性が報告されている(113)。

d. 小児Evans症候群の治療

数種の治療法(IVIG、静注ステロイド薬、ビンカルカロイド、ダナゾール、CsA)を組み込む方法がパイロット試験として試みられ、良好な成績を得たという。摘脾は含めていない(102)。

小児 Evans 症候群に対して, ALPS 合併等を考慮した治療法の選択が提唱されている 102. 5, 102. 6).

e. ビンカルカロイド

ITP の場合と同様に血小板に結合させ, 直接静脈内に投与して網内系細胞の阻害を目的とする. 有効例も観察されるが効果は一過性が多く, 一般的とはいえない 100). ビンカルカロイド結合血小板の投与による 5 年以上の寛解維持について報告がされた 101).

f. 免疫グロブリン製剤

ステロイド薬との併用などで使用されることが多く, 難治例に 400~1, 000mg/kg 5~7 日間連日静注され, 40%の反応性が報告されている 95). 有効例もあるが, 効果は概して一過性で, ITP より 3~5 倍量が必要で, 反応も遅い. 乳幼児で, 特に肝腫大とヘモグロビン低値例での反応性が高いが, 成人では低い. 費用・効果面からも標準的治療法とはいえない 95).

g. 胸腺摘出術

AIHA では主として乳幼児・小児の不応例に試みられたが, 評価はまちまちである. 適応は極く限られたものとなるう.

h. ヒト化抗 IL6 レセプターモノクローナル抗体

従来の治療法 (ステロイド薬, アザチオプリン, シクロホスファミド, CsA, 血漿交換, 脾臓への放射線照射) に不応性の AIHA 症例が血中 IL6 高値であったことから投与された. 4 ヶ月で血液所見は正常化し, 寛解が 2 年持続した 114).

i. エリスロポエチン

網赤血球減少を伴う不応性 AIHA でエリスロポエチン投与が有効との報告があった 116).

j. イブルチニブ

難治性/再発 CLL に対して開発されたブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬であるが, CLL に合併する AIHA に有効とする報告がある 116. 1, 116. 2, 116. 3). AIHA を含む自己免疫性血球減少症 (AIC autoimmune cytopenia) が投与開始初期に一過性に増悪することがあるため注意を要する 116. 4).

(4) 高度不応例に対する治療

a. 大量シクロホスファミド療法

多剤併用化学療法として, 悪性リンパ腫に準じた治療を行い, しばしば有効で持続期間も長く, 副作用も比較的軽微であったとする報告がある 3). 難治性 ITP に対して行われた方法であるが, 日本では検証されていない.

大量シクロホスファミド療法として, 50mg/kg を 4 日間連日点滴投与した成績が報告されている. 強力な免疫抑制療法であり, 移植用量を幹細胞レスキューなしで投与する. 再生不良性貧血に対しても類似レジメンが検討されたが, 関連死亡が出て中止された. AIHA では造血機能が保たれているので骨髄抑制期間は短いという. 3 種以上の治療歴のある主に温式 AIHA の 5/8 例で完全寛解が得られ, 死亡はなかった 94) 【III】. 不応性貧血 17 例に対して, 月に 1 回シクロホスファミド 1g を 4 連続点滴投与した報告では, 投与半年後に 47% に完全寛解と 53% に部分寛解が認められている 94. 5). 長期成績とともに高度不応例に対する救援療法としての位置づけに関心が持たれる.

b. ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体 (アレムツズマブ, Campath-1H)

ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体 (アレムツズマブ, Campath-1H) はアルキル化剤治療歴のある患者およびフルダラビン無効の B-CLL 治療薬として開発された. 一部の難治性自己免疫疾患に試みられ, 有効性が報告されている 108) 【IV】. リツキシマブを含めた従来の

治療法に不応性の難治性 AIHA に試みられ、有効性が報告されているが 109, 110), 強い血液毒性が認められた 110. 5). CLL に続発した同様に難治性の AIHA12 例に試みられ, 11 例に有効であった 110. 6).

c. ベンダムスチン

CLL 合併 AIHA に対して, ベンダムスチンとリツキシマブ併用療法が有効であった 110. 7).

d. 血漿交換・全血液交換輸血

血漿交換は, 急激な重症溶血に対して, ほかの治療法が効果を現すまでの救援療法として利用できる可能性がある 99, 99. 1).

30 例の重症 AIHA に対して, 全血液の 6 割程度を交換輸血したところ, 12 時間後には 87% で溶血症状や検査所見が改善したとの報告がある 99. 5).

e. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (Ofatumumab)

Ofatumumab は, CD20 分子エピトープを特異的に認識する新規の完全ヒト型モノクローナル抗体で, リツキシマブよりも高い補体依存性細胞障害活性や抗体依存性細胞障害活性を持つといわれている. CLL に合併したリツキシマブ不応性温式 AIHA で Ofatumumab が有効との報告があった 115).

3) 冷式抗体による AIHA の治療

(1) CAD の一般的な治療

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, 冬期のみ輸血で対処することも可能である. 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.

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 (14-35%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が 116. 6), 激しい溶血の時期に短期間用いて有効と判定されることも多い. 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 45, 45. 5), Coombs 陰性温式 AIHA が合併している可能性もある.

貧血が高度であれば, 赤血球輸血も止むを得ないが, 補体 (C3d) を結合した患者赤血球が溶血に抵抗性となっているのに対し, 輸注する赤血球はむしろ溶血しやすい点に留意する.

摘脾は通常適応とはならないが, 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もある 2).

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 117).

(2) 慢性寒冷凝集素症の治療

特発性慢性 CAD の長期管理にはしばしば困難が伴う. 単クローン性リンパ増殖性疾患との理解に基づいて, メルファラン, クロラムブチル, シクロホスファミドなどのアルキル化薬の少量持続投与や間欠投与, また併用化学療法やステロイド薬との併用を試みることもある 118, 119). シクロホスファミド 300~400mg 静注 週 1 回や, 500~600mg + メチルプレドニゾン 500mg 2~3 日静注の間欠療法や, インターフェロン α が有効との報告もみられる 120~122) が, 効果は一定せず多くは期待できない【IV】. ダナゾール 600~400mg

を数年間投与し有効であったとの報告もある 123) 【IV】. PNH における血管内溶血の抑制を目的に開発されたヒト化抗 C5 モノクローナル抗体エクリズマブ 124) や多発性骨髄腫の治療薬であるボルテゾミブの有効例も報告がある 125). 血中の単クローン性 IgM を除去する目的で、血漿交換や二重濾過法による除去術も一過性の効果を示し、溶血発作時や外科手術前に試みられており 126~128), 外科手術に先立って行うこともあり、手術室の温度管理を厳重に行って成功したとの報告もある。保温の徹底のためには温暖地への転地も考慮される。補体の古典経路特異的セリンプロテアーゼ C1s に対する抗体製剤の開発が進行中であり、赤血球結合 C3b を介する肝臓での血管外溶血の抑制効果が期待されている 128. 5).

a. リツキシマブ単独療法

特発性慢性 CAD に対する抗 CD20 抗体製剤の前方視試験がノルウェーで行われ、期待の持てる成績が報告された 131) 【IIb】. リツキシマブを 375mg/m² を週 1 回、4 週を 1 コースとして点滴静注した。27 例に計 37 コース投与し、14/27 例で初回コースで反応があり、再投与では 6/10 が反応し、全体の有効率は 54% であった。効果持続は中央値 11 ヶ月であった。反応予測因子は明らかでなかった。強い副作用はなく、再投与でも有効である。この有効率と持続期間は濾胞性リンパ腫やほかの CD20+B 細胞リンパ腫と類似のものである。ベルギーの多施設共同研究では、特発性慢性 CAD に対するリツキシマブによる治療で、60% 近くの有効率と 10% 前後の完全寛解が報告されている 105). CAD に対する一次治療に推奨する意見もあるが 129), 効果は一過性であり、継続投与が必要である 130). 寒冷凝集素症の貧血は重篤でないことが多く、症例の寿命は平均余命と変わらないことから 132), 適応については慎重な判断が求められる。

プレドニン併用の低用量リツキシマブ治療では、温式 AIHA よりも劣るが、1 年後の有効率 50% と報告されている 91).

b. リツキシマブ+フルダラビン併用療法

特発性慢性 CAD の治療として、フルダラビン経口投与を併用したリツキシマブ治療により 76% の有効率と 21% の完全寛解が報告されている 133). リツキシマブ単独療法に抵抗性の症例にも有効であった。しかしながら、血液毒性、好中球減少、感染などの有害事象が多く、症例毎にリスクを考慮して適応を判断する必要がある。

(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 134). 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 134. 5).

10. 臨床経過

AIHA 患者の経過・予後の規定要因は多様で、単一の所見で判断することはできない。これは集団として扱う場合のことであって、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。しかし、内外の諸家も指摘するように、AIHA の outlook は unpredictable であり 7), 初診時の病像や所見から経過・予後を確実に判断することは難しい 【III】. 臨床的な重症度も多くの要因を考慮して総合的に判断せざるを得ない 135).

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ヵ月までに自己限定的に終息する。その傾向は、感染に引き続く幼少児の場合に顕著であり、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 (136, 141)。急性型の70%は補体型の Coombs 陽性でステロイド薬によく反応するが、慢性型では85%が IgG+補体でステロイド反応性は一定しない。死亡率は10%程度で慢性型による (142, 143)。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、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多いとされる。小児 AIHA では摘脾も有効性が高い (136)、成人例よりもやや死亡率が高い (1.7% vs 1.3%) との報告もあり (137)、他の治療法が推奨されてきている (74, 138, 139)。

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 (140)。診断時の年齢は中央値で3.8歳。74%が直接 Coombs 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%で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 のみ陽性の2年後の寛解率は71%であった。

(2) 成人例の臨床経過【Ⅲ】

成人の特発性温式 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ったり、SLE への移行を示すことがある。また、隠れた基礎病態が顕性化したり、悪性リンパ腫を発症することもある (144)。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 (145, 146)。リンパ腫の出現に関して107例(特発性67、続発性40)の追跡で19例(18%)を認め、その期間は中央値26.5ヵ月(9～76ヵ月)で、高齢、自己免疫疾患の存在、単クローン性 IgM 陽性がリスク因子とする報告がある (147)。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 (148)。

AIHA の長期経過を前方視的に追跡した成績は多くない。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 (135, 149)、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治療中止またはステロイド薬微量投与で直接 Coombs 試験陰性化が1年以上持続し、溶血の再発を認めない(治癒):47.9%、②直接 Coombs 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(血液学的寛解):23.4%、③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(部分寛解または非寛解):20.2%、④診断/治療から1年以内に死亡(早期死亡):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%、②Coombs 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 (145, 146)。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を示すが、そうでない場合の最善の管理法がどのようなものかは明確でない。

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、重症感染、消化性潰瘍、心血管障害、脳血管障害、肥満、糖尿病 (150)、高血圧、血栓性静脈炎 (151)、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。

2) 寒冷凝集素症

感染後では 2~3 週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。

慢性特発性 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 (155)。良性単クローン性疾患と理解され、悪性リンパ増殖性疾患とは区別されるものであったが、ほかのクローン性疾患と同様、新たな変異が加わって病像が変化し、悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病、マクログロブリン血症などの性格が明らかとなることがある。最近の報告では、慢性特発性 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リンパ腫様 B 細胞増殖の有無を確認しておくことが望ましい (152, 153, 154) 【Ⅲ】。

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

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 (64)。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない (63)。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 (2, 3)。

4) 温式 AIHA での Coombs 試験の陰性化

直接 Coombs 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) (33, 145)。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 Coombs 試験陰性化は 1.5 年で 40%、5 年で 50%、8 年で 62% である (135)。直接 Coombs 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 Coombs 試験 (陰性) が有意であった (図 8) (33)。しかし、5 年以上経過すると年齢層によらず陽性率は 40~50% の範囲に収斂するように見える。グロブリン種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%、広スペクトル抗血清のみ 82% であった (145)。

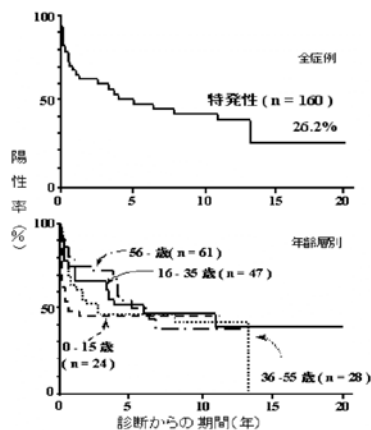


図 7 特発性温式 AIHA における直接 Coombs 試験の陰性化：上段は全症例，下段は年齢層別に示した (33, 145)。

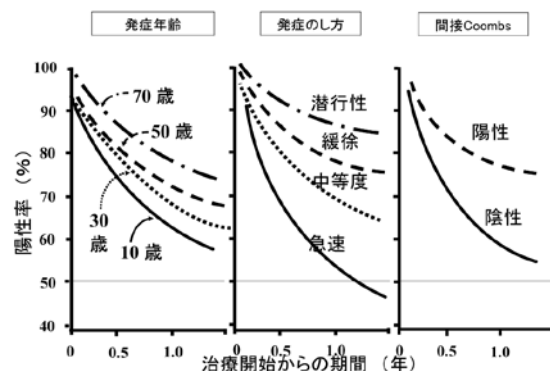


図 8 直接 Coombs 試験の陰性化に関連する要因：特発性温式 AIHA で治療から 1.5 年までの陰性化について検討した (33)。

11. 長期予後と自然歴

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% の死亡が記録される。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。後方視研究と前方視研究の 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 5 に対比して示す (145, 147)。

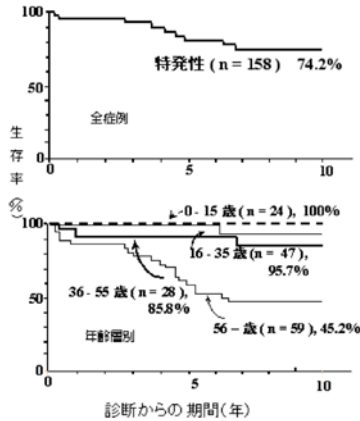


図 9 特発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例，下段は年齢層別に示した (147)。

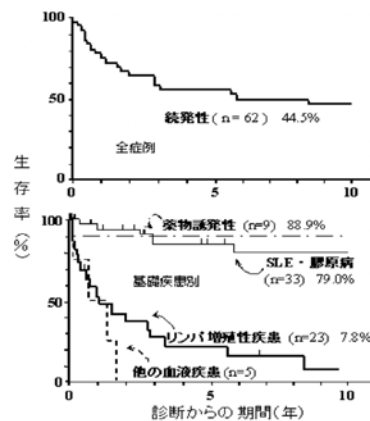


図 10 続発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例，下段は基礎疾患別に示した (147)。

表 5 温式 AIHA の後方視研究と前方視研究の二つの症例集団の追跡調査成績の比較 (147)

	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 (135, 149)。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【III】。

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【III】。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とせざるを得ない (147)。

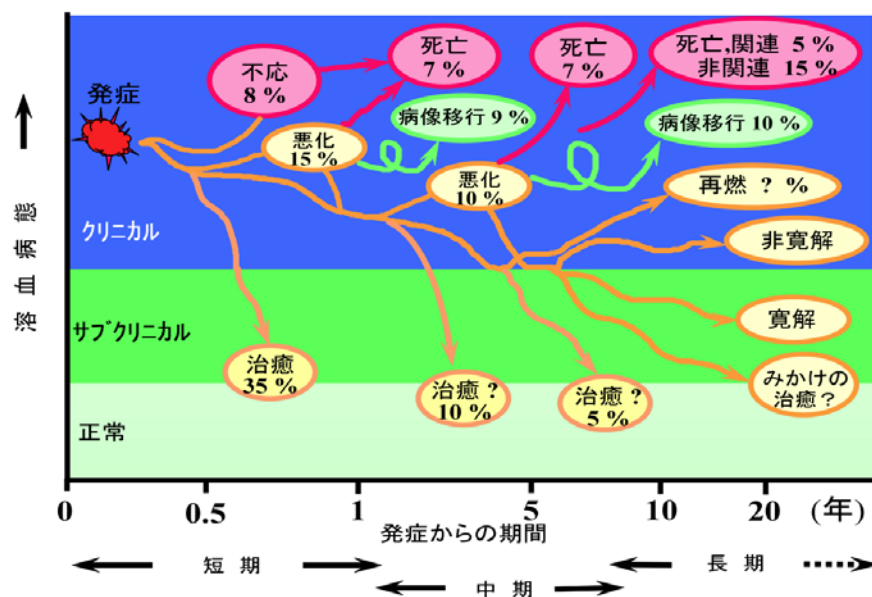


図 11 特発性温式 AIHA の長期経過と自然歴: 前方視集団の追跡調査で得られた成績の概要をまとめた (145, 147)。
 図右端の非寛解, 寛解, みかけの治癒は 10 年以上生存した症例のそれぞれ 25%, 60%, 15% である。

12. 今後の課題と将来展望

1) 病態論・病因論

1970 年代には自己抗体の性状や補体の関与などの免疫病態, 受容体を通じた食食機序などが解明された。1980 年代には免疫応答におけるリンパ球亜集団や受容体, 免疫グロブリンの分子遺伝学が展開され, 自己免疫・免疫寛容の本態へと焦点が移された。1990 年代には AIHA に関連しても, FAS-FAS ligand 系の遺伝子異常による動物モデルと対応するヒトでの病態 (Canale-Smith 症候群, autoimmune lymphoproliferative syndrome: ALPS) の発見, MHC-II 欠損マウスや IL2 欠損マウスでの AIHA 発症, マウスにおける自己反応性 B 細胞の証明など重要な発見が相次いだ。また, 自己抗体が認識する赤血球抗原の検索により, Rh 蛋白, バンド 3, グリコフォリン A などとの関連が明らかとなり, 特に Rh 蛋白上のエピトープが明らかにされ, 患者 T リンパ球には Rh ペプチドに反応する亜群が存在することも示された。最近では, 炎症性サイトカインの IL-17 や B 細胞活性化因子 BAFF と AIHA の病勢との相関など, 病因解明の基礎となる重要な知見が集積されつつある。多様な病因・病態経路が最終的に合流して共通経路となり疾患としての AIHA が成立するのであろう。基

礎的側面の解明は新しい治療アプローチの開発を可能にすると期待される。

2) 治療法の評価と臨床研究

副腎皮質ステロイド薬をはじめ、シクロホスファミド、シクロスポリン、フルダラビンやクラドリピン、ミコフェノレートなどのプリン拮抗薬、抗 CD52 抗体 (Campath-1H)、抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) などそれぞれにある程度限定されたターゲットを持ち、免疫系に作用する薬剤であるが、AIHA の治療薬としての評価はまだ行われていない。臨床応用には、まず適切な評価と位置づけがなされなければならない。本症のように uncommon disease とされる疾患での治療法の評価には、多施設共同による前方視臨床研究が欠かせない。着実にエビデンスを重ねる息の長い努力が必要になる。諸刃の剣としての得失を慎重に測りながら進める賢明さも求められる。その点で、引用した新しい治療法の評価成績が、米国、欧州で比較的短期間のなかになされていることに注目する必要があると思われる。今後は、PNH における治療研究のように、国際協調を視野においた臨床研究に取り組む姿勢も考慮べきと考えられる。

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) 小峰光博:後天性溶血性貧血-2) 免疫性溶血性貧血. 三輪血液病学 (浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓:編), 文光堂, 東京, p1181-1227, 2006.
- 2) Dacie J: The Haemolytic Anaemias, Vol 3 : The Autoimmune Haemolytic Anaemias, 3rd Ed, Churchill Livingstone, Tokyo, 1992.
- 3) Petz LD, Garratty G: Immune Hemolytic Anemias, 2nd Ed, Churchill Livingstone, New York, 2004.
- 4) 三輪史朗:総括研究報告 昭和 49 年度報告書, p1-4, 1975.
- 5) 前川 正:溶血性貧血分科会長報告 平成 2 年度報告書, p64-70, 1991.
- 6) 小峰光博:総括研究報告 平成 16 年度報告書, 2005.
- 7) Dacie JV, Worlledge SM: Autoimmune hemolytic anemia. Prog Hematol 1969; 7:82-119.
- 8) Engelfriet CP, Overbeeke MAM, von dem Borne AEG Kr: Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1992; 29:3-12.
- 9) Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, et al: Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA 1985; 253:1746-1748.
- 10) Kajii E, Miura Y, Ikemoto S: Characterization of autoantibodies in mixed-type autoimmune hemolytic anemia. Vox Sang 1991; 60:45-52.
- 11) Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al: Mixed-type autoimmune hemolytic anemia : Differential diagnosis and a critical

- review of reported cases. *Transfusion* 2008; 48:2229-2234.
- 12) Worlledge SM: The interpretation of a positive direct antiglobulin test. *Br J Haematol* 1978; 39:157-162.
 - 13) Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al: Positive direct antiglobulin test in normal individuals. *Vox Sang* 1980; 38:99-105.
 - 14) 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* 2015; 90:E5-8.
 - 15) Jones SE: Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer* 1973; 31:1092-1098.
 - 16) Xiros N, Binder T, Anger B, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1988; 40:437-441.
 - 17) McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, et al: Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion* 1986; 26:405-409.
 - 18) 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* 1988; 68:473-477.
 - 19) Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, et al: Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes : I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol* 1986; 63:143-147.
 - 20) Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, et al: Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia : A case report with emphasis on pathogenetic mechanisms. *Am Clin Pathol* 1996; 105:567-571.
 - 21) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Erythrocyte autoantibodies, autoimmune hemolysis and pregnancy. *Vox Sang* 1982; 43:169-176.
 - 22) Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM, et al: Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation* 1987; 43:163-164.
 - 23) Garratty G: Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;73-79.
 - 24) Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL: One center's experience : The serology and drugs associated with druginduced immune hemolytic anemia : A new paradigm. *Transfusion* 2007; 47:697-702.
 - 25) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血, 平成 19 年 6 月, 厚生労働省.
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706004.pdf>.
 - 26) Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al: Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 91:341-344.
 - 27) 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* 1996; 347:1432-1438.
 - 28) Young PP, Uziblelo A, Trulock E, et al: Autoantibody formation after alloimmunization : Are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004; 44:67-72.
 - 29) Ahrens N, Pruss A, Mayer B, et al: Association between alloantibody specificity and autoantibodies to red blood cells.

Transfusion 2008; 48:20-24.

- 29.5) 難病情報センター 病気の解説・診断基準・臨床調査個人票 61 自己免疫性溶血性貧血
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089910.pdf>
- 30) 三輪史朗, 野見山一生, 青木国雄, ほか: 溶血性貧血に関する全国疫学調査. 日本医事新報 1976;2746:24-31.
- 31) 大野良之: 溶血性貧血. 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), p31-88, 2000.
- 32) 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. 昭和 50 年度報告書, p41-55, 1976.
- 33) 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. 昭和 62 年度報告書, p206-207, 1988.
- 34) Hadnagy C: Age-wise distribution of idiopathic cold agglutinin disease. Gerontol 1993; 26:199-201.
- 35) 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血色素尿症 (PCH) の現況について. 昭和 59 年度報告書, p485-493, 1985.
- 36) 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, p115-127, 1979.
- 37) Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, et al: Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. N Engl J Med 1996; 335:1643-1649.
- 38) Barker RN, Hall AM, Standen GR, et al: Identification of T-cell epitopes on the Rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia. Blood 1997; 90:2701-2715.
- 39) Mqadmi A, Zheng X, Yazdanbakhsh K: CD4+CD25+regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. Blood 2005; 105:3746-3748.
- 40) Xu L, Zhang T, Liu Z, et al: Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. Exp Hematol 2012; 40:994-1004.
- 41) Hall AM, Zamzami OM, Whibley N, et al: Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. Haematologica 2012; 97:1494-1500.
- 41.5) Xu ZZ, Zhao BB, Xiong H, Wei BW, Wang YF. Serum BAFF and APRIL levels in patients with autoimmune hemolytic anemia and their clinical significance. Int J Hematol 2015; 102:394-400.
- 42) Engelfriet CP, von dem Borne AEG: Autoimmune haemolytic anaemia: Serological and immunological characteristics of the autoantibodies: Mechanisms of cell destruction. Ser Haematol 1974; 7:328-347.
- 43) von dem Borne AEG Kr, Beckers D, van der Meulen FW, et al: IgG4 autoantibodies against erythrocytes, without increased haemolysis: A case report. Br J Haematol 1977; 37:137-144.
- 44) Rosse WF, Adams JP: The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. Blood 1980; 56:409-416.
- 45) Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M: Low-titer cold-hemagglutinin disease: Mechanism of hemolysis and response to

- corticosteroids. *N Engl J Med* 1977; 296:1490-1494.
- 45.5) Lahav M, Rosenberg I, Wysenbeek AJ: Steroid-responsive idiopathic cold agglutinin disease: a case report. *Acta Haematol* 1989; 81:166-168.
- 46) Chaplin HJ: *Immune Hemolytic Anemias*, Churchill Livingstone, New York, 1985.
- 47) Silberstein LE, Berkaman EM, Schreiber AD: Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med* 1987; 106:238-242.
- 47.5) Hagiwara K, Kamesaki T, Kakimoto T, Fukushima K, Tamaki T. Long-term follow-up of non-syphilitic paroxysmal cold hemoglobinuria in an adult. *Ann Hematol.* 2016; 95:1547-1549.
- 48) Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al: Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest* 1993; 91:1672-1680.
- 49) 梶井英治: 最新血液型学, 南山堂, 東京, 1998.
- 50) 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* 2001; 68:106-114.
- 51) Janvier D, Lam Y, Lopez I, Elakredar L, et al: A major target for warm immunoglobulin G autoantibodies: the third external loop of Band 3. *Transfusion* 2013; 53:1948-1955.
- 52) Gilliland BC: Coombs-negative immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976; 13:267-275.
- 53) Rosse WF: The detection of small amounts of antibody on the red cell in autoimmune hemolytic anemia. *Ser Hematol* 1974; 7:358-366.
- 54) Dubarry M, Charron C, Habibi B, et al: Quantitation of immunoglobulin classes and subclasses of autoantibodies bound to red cells in patients with and without hemolysis. *Transfusion* 1993; 33:466-471.
- 55) 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. 厚生省研究班平成7年度報告書, p208-209, 1996.
- 56) Kamesaki T, Oyamada T, Omine M, et al: Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombsnegative autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2009; 84:98-101.
- 56.5) 亀崎豊実. カラム法直接クームス試験を利用したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の網羅的診断法の開発. 日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 62:306.
- 57) Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E: Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol* 2013; 88:93-96.
- 58) 広津卓夫, 千葉博胤, 赤塚順一: 急性後天性溶血性貧血 (Lederer の貧血) の5例. *小児科臨床* 1975;28:217-224.
- 59) 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), p447-465, 1985.
- 60) 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. 厚生省研究班昭和60年度報告書, p343-350, 1986.

- 61) Evans RS, Duane RT: Acquired hemolytic anemia : I. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease, II. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood* 1949; 4:1196-1213.
- 62) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. *Acta Haematol* 1982; 68:268-277.
- 63) Wolach B, Heddle N, Barr RD, et al: Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1981; 48:425-434.
- 64) Sabio H, Jones D, McKie VC: Biphasic hemolysin hemolytic anemia : Reappraisal of an acute immune hemolytic anemia of infancy and childhood. *Am J Hematol* 1992; 39:220-222.
- 65) 小峰光博, ほか: 遺伝性球状赤血球症と免疫性溶血性貧血症例における診断時 Reticulocyte Production Index について. 昭和 51 年度報告書, p429-432, 1977.
- 66) Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA: Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia : Analysis of 109 cases. *Blood* 1987; 69:820-826.
- 67) Bessman JD, Banks D: Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol* 1980; 74:797-800.
- 68) Hernandez JA, Steane SM: Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:787-789.
- 69) 刈米重夫: 貧血のラジオアイソトープによる診断. 内科 Mook 33, 貧血内野治人 (編), p34-51, 1987.
- 70) Kamesaki T, Kajii E: Prevalence of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia associated with RBC-bound IgM and IgA. *臨床血液* 2013;54:445.
- 71) Petz LD: Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008; 22:1-15.
- 72) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976;13:323-324.
- 73) Lechner K, Jäger U: How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-1838.
- 74) Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014;99:1547-1554.
- 74.5) Barcellini W. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol* 2015; 8:681-691.
- 75) Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al: Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 1997; 98:860-862.
- 76) 日本肝臓学会編『B型肝炎治療ガイドライン』http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b
- 77) 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, 厚生労働省
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905013.pdf>.
- 78) 重篤副作用疾患別対応マニュアル ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死, 平成 21 年 5 月, 厚生労働省
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905012.pdf>.
- 79) 前川 正, 小峰光博, 宮尾誠一, ほか: 自己免疫性溶血性貧血における摘脾とその問題点. 昭和 55 年度報告書, p316-324, 1981.
- 80) Rosen M, Brody F, Walsh RM, et al: Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indication. *Surg Endosc* 2002; 16:272-279.

- 81) Newland A, Provan D, Myint S: Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005; 331:417-418.
- 82) Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, et al: The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention—an unresolved issue. *Haematologica* 2008; 93:1227-1232.
- 83) Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, et al: Patients with red cell autoantibodies : Selection of blood for transfusion. *Clin Lab Haematol* 1988; 10:257-264.
- 84) Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C: Blood transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1992; 340:1515-1517.
- 84.5) 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* 2015; 35:436-444.
- 85) Ness PM: How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion* 2006; 46:1859-1862.
- 86) Petz LD: A physician' s guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2004; 124:712-716.
- 86.5) Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion* 2009; 49:235-242.
- 86.6) Chao MP, Hong J, Kunder C, Lester L, Schrier SL, Majeti R. Refractory warm IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia associated with Churg-Strauss syndrome responsive to eculizumab and rituximab. *Am J Hematol* 2015; 90:78-81.
- 87) Liew YW, Duncan N: Polyethylene glycol in autoadsorption of serum for detection of alloantibodies. *Transfusion* 1995; 35:713.
- 88) 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* 2003;49:398-402.
- 89) Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, et al: Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies : An algorithm for transfusion management. *Transfusion* 2002; 42:1435-1441.
- 90) El Kenz H, Efira A, Le PQ, et al: Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help? *Transl Res* 2014; 163:36-42.
- 91) 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* 2012; 119:3691-3697.
- 92) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al: Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2013; 91:546-551.
- 93) 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* 2013; 163:393-399.
- 93.1) 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*. 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27696475.
- 93.2) Habermann TM. Is rituximab one for all ages and each sex? *Blood* 2014; 123:602-603.

- 93.3) Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2015; 125:3223-3229.
- 94) Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al: High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704-706.
- 94.5) Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30:313-318.
- 95) Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993; 44:237-242.
- 96) Pignon J-M, Poirson E, Rochant H: Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1993 ; 83 : 343-345.
- 97) Emilia G, Messori C, Longo G, et al: Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93:341-344.
- 98) Liu H, Shao Z, Jing L, et al: The effectiveness of cyclosporin A in the treatment of autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2001; 22:581-583.
- 99) Smith JW, Weinstein R: For The AABB Hemapheresis Committee KL ; AABB Hemapheresis Committee ; American Society for Apheresis : Therapeutic apheresis : A summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43:820-822.
- 99.1) Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, et al. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. *J Clin Apher* 2006; 21:202-206.
- 99.5) Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li, Shu XW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion* 2015; 55:2231-2237.
- 100) Ahn YS, Harrington WJ, Byrnes JJ, et al: Treatment of autoimmune hemolytic anemia with vinca-loaded platelets. *JAMA* 1983 ; 249 : 2189-2194.
- 101) Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, et al: Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: Rethinking old cures. *Am J Hematol* 2006; 81:423-425.
- 102) Scaradavou A, Bussel J: Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:290-295.
- 102.5) Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172:524-534.
- 102.6) Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. *Br J Haematol* 2015; 171:247-253.
- 103) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101:3857-3861.
- 104) Webster D, Ritchie B, Mant MJ: Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm

- autoantibodies. *Am J Hematol* 2004; 75:258-259.
- 105) Garvey B: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008 ; 141 : 149-169.
- 106) Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al: Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura : A Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* 2009; 266:484-491.
- 106.5) Mahévas M, Michel M, Vingert B, Moroch J, Boutboul D, Audia S, Cagnard N, Ripa J, Menard C, Tarte K, Mégret J, Le Gallou S, Patin P, Thai L, Galicier L, Bonnotte B, Godeau B, Noizat-Pirenne F, Weill JC, Reynaud CA. Emergence of long-lived autoreactive plasma cells in the spleen of primary warm auto-immune hemolytic anemia patients treated with rituximab. *J Autoimmun.* 2015; 62:22-30.
- 107) Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO: Warm autoimmune hemolytic anemia : Recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010; 24:195-210.
- 108) Rodon P, Breton P, Courouble G: Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath-1H. *Eur J Haematol* 2003; 70:319-321.
- 109) Karlsson C, Hansson L, Celsing F, et al: Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in Bcell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody) . *Leukemia* 2007; 21:511-514.
- 110) Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al: A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:892-899.
- 110.5) Laurenti L, Tarnani M, Efremov DG, et al. Efficacy and safety of low-dose alemtuzumab as treatment of autoimmune hemolytic anemia in pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21:1819-1821.
- 110.6) Osterborg A, Karlsson C, Lundin J. Alemtuzumab to treat refractory autoimmune hemolytic anemia or thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4:47-53.
- 110.7) Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol* 2015; 90:204-207.
- 111) Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 117:712-715.
- 112) Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias : A single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005; 75:60-64.
- 113) Rao VK, Dugan F, Dale JK, et al: Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005; 129:534-538.
- 114) Kunitomi A, Konaka Y, Yagita M, et al: Humanized anti-interleukin 6 receptor antibody induced long-term remission in a patient with life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia. *Int J Hematol* 2004; 80:246-249.
- 115) Nader K, Patel M, Ferber A: Ofatumumab in rituximab-refractory autoimmune hemolytic anemia associated with chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:511-513.

- 116) Arbach O, Funck R, Seibt F, et al: Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother* 2012; 39:221-223.
116. 1) Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, et al: Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 170:734-736.
116. 2) St Bernard R, Hsia CC: Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 2015; 94:2077-2079.
116. 3) Molica S, Levato L, Mirabeli R: Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:735-737.
116. 4) Vitale C, Ahn IE, Sivina M, et al: Autoimmune cytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica* 2016; 101:e254-e258.
116. 6) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122:1114-1121.
- 117) Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2007; 138:422-429.
- 118) Petz LD: Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008;22:1-15.
- 119) Worlledge SM, Brain MC, Cooper AC, et al: Immunosuppressive drugs in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Proc R Soc Med* 1968;61:1312-1315.
- 120) O'connor BM, Clifford JS, Lawrence WD, et al: Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease. *Ann Intern Med* 1989; 111:255-256.
- 121) Rordorf R, Barth A, Nydegger U, et al: Treatment of severe idiopathic cold-agglutinin diseases using interferon-alpha 2b. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:56-61.
- 122) Hillen HF, Bakker SJ: Failure of interferon-alpha-2b therapy in chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 1994; 53:242-243.
- 123) Geffray E, Najman A: Efficacy of danazol in autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins : 4 cases. *Presse Med* 1992; 26:1472-1475.
- 124) Roth A, Huttmann A, Rother RP, et al: Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009; 113:3885-3886.
- 125) Carson KR, Beckwith LG, Mehta J: Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood* 2010; 115:915.
- 126) McLeod BC: Evidence based therapeutic apheresis in autoimmune and other hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2007;14:647-654.
- 127) Taft EG, Propp RP, Sullivan SA: Plasma exchange for cold agglutinin hemolytic anemia. *Transfusion* 1977; 17:173-176.
- 128) Zoppi M, Oppliger R, Althaus U, et al: Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20:19-22.
128. 5) Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease

- C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood* 2014; 123:4015-4022.
- 129) Berentsen S, Tjønnfjord GE: Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012; 26:107-115.
- 130) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA: Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122:1114-1121.
- 131) 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* 2004; 103:2925-2928.
- 132) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al: Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91:460-466.
- 133) 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* 2010; 116:3180-3184.
- 134) Gregory GP, Opat S, Quach H, et al: Failure of eculizumab to correct paroxysmal cold hemoglobinuria. *Ann Hematol* 2011; 90:989-990.
134. 5) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion* 2007; 47:1902-1904.
- 135) 小峰光博: 特発性造血障害の治療-現状と展望 自己免疫性溶血性貧血. *臨床血液* 1992; 33:897-901.
- 136) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, et al: Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol* 1984; 72:245-257.
- 137) Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al: Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43:182-186.
- 138) Vagace JM, Bajo R, Gervasini G: Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child* 2014; 99:668-673.
- 139) Teachey DT, Lambert MP: Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:1489-1511.
- 140) Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al: New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96:655-663.
- 141) 宮崎澄雄: 小児貧血の臨床. *日本医事新報* 1989;3408:23-27.
- 142) Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, et al: Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol* 1976; 34:511-520.
- 143) Habibi B, Homberg J-C, Schaison G, et al: Autoimmune hemolytic anemia in children : A review of 80 cases. *Am J Med* 1974; 56:61-69.
- 144) Kamiyama R, Saitoh K, Hirokawa S, et al: Two patients with autoimmune disease developing into non-Hodgkin' s lymphoma. *Acta Haematol Jpn* 1986; 49:915-921.
- 145) 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. 平成 9 年度報告書, p63-67, 1998.
- 146) 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 平成 10 年度報告書, p83-86, 1999.

- 147) 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. 平成8年度報告書, p64-66, 1997.
- 148) 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* 2014; 124:2930-2936.
- 149) 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. 平成元年度報告書, p134-135, 1990.
- 150) 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* 2009; 14:361-365.
- 151) Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al: Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38:306-313.
- 152) Berentsen S, Ulvestad E, Tjonnfjord GE, et al: Primary chronic cold agglutinin disease: A population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91:460-466.
- 153) Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE, et al: Primary chronic cold agglutinin disease: An update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology* 2007; 12:361-370.
- 154) Berentsen S, Tjonnfjord GE: Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012; 26:107-115.
- 155) Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al: Cold haemagglutinin disease: Clinical significance of serum haemolysins. *Clin Lab Haematol* 2000; 22:337-344.