自己免疫性溶血性貧血

自治医科大学地域医療学センター教授
亀　崎　豊　実
（聞き手　池田志斈）

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）についてご教示ください。

骨髄赤芽球造血能の指標として、末梢血中の網赤血球の増減が挙げられています。AIHAでは赤血球膜表面抗原に対して自己抗体が産生され、血管内溶血や脾マクロファージの破壊貪食を受け、溶血性貧血が生じます。一般にAIHAでは、骨髄赤芽球造血の亢進を反映して網赤血球は増加しますが、網赤血球が自己抗体による破壊により減少しない理由（あるいは成熟赤血球と比べて破壊の程度が少ない理由）をご教示ください。

＜兵庫県勤務医＞

池田　自己免疫性溶血性貧血（AIHA）とはちょっと聞き慣れない病名ですが、どのような病気なのでしょうか。

亀崎　赤血球に対して自己抗体、IgGやIgMの自己抗体が結合して、結合赤血球が脾臓や肝臓のマクロファージに食べられたり、補体を活性化して赤血球が壊れてしまうことで貧血になっていく、後天性の溶血性貧血といわれるものです。

池田　イメージは何らかの自己抗体ができて、赤血球の表面の抗原に反応するのですね。

亀崎　そうです。

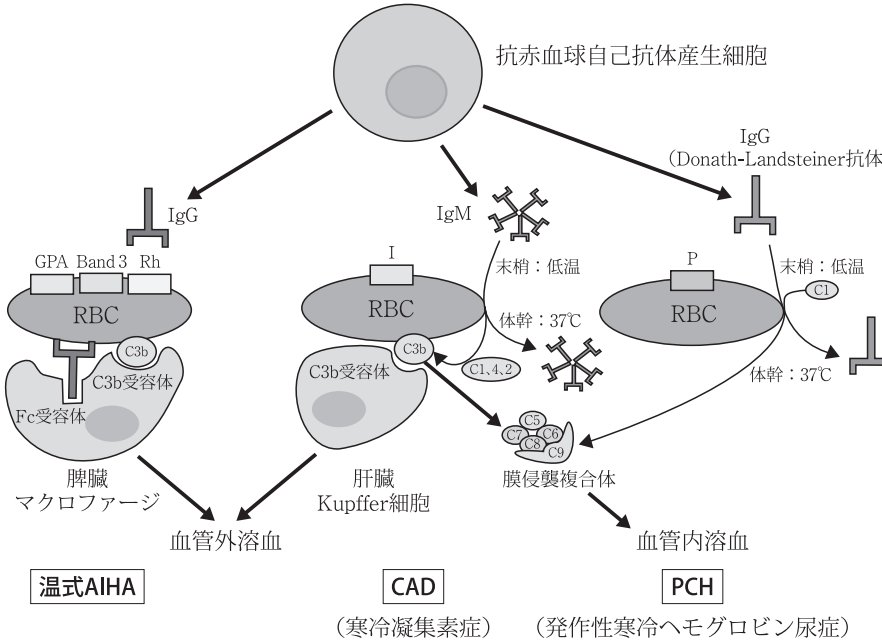
池田　これは指定難病にもなっているのですが、どのような患者さんで、何人ぐらいいらっしゃるのでしょうか。

亀崎　温式、冷式と大きく分けられ、ほとんどが体温37度で赤血球に反応するIgG抗体ができる温式です。冷式は寒冷凝集素症と発作性寒冷ヘモグロビン尿症の２つがあります。そのうち温式がほとんど９割を占めています。

池田　大多数は温式なのですね。

亀崎　大多数は温式でIgG抗体が赤血球に結合するものです。20年前の疫学調査では、溶血性貧血が二千数百人、そのうちの半数がAIHAということで、

図



千数百人のAIHA患者さんが国内で病院にかかっているということです。

池田　千数百人とは少ないですね。

亀崎　少ないです。

池田　場合によっては見逃されているという症例はあるのでしょうか。

亀崎　一過性の溶血ですと貧血にもなり、黄疸にもなります。赤血球が壊れると、GOT、LDHも上昇しますので、一過性の肝疾患と間違えられたりすることもあるかと思います。ただ、多くの症例は慢性的に溶血症状なり貧血なりが持続しますので、一過性でなければ、ほとんどの方はどこかで医師の目に触れて診断されていくのではないかと思います。

池田　繰り返す９割は温式ということで、あとの寒冷凝集素症や発作性寒冷ヘモグロビン尿症はどのような症状なのでしょうか。

亀崎　寒冷凝集素症は１割程度ですが、寒冷に暴露すると指先とか鼻先とか耳とか、外に面しているところで血液の温度が下がり、赤血球にIgM抗体が結合します。寒冷凝集素のIgM抗体が赤血球に結合して、赤血球を凝集し

て血管に詰まってしまったりしますが、また体の奥に戻ると、血液が37度に温められて、結合していたIgMは離れる。しかし、補体をそのときに活性化して、赤血球に補体の成分が結合し、それを認識して肝臓でマクロファージにより貪食されます。さらに補体が活性化されると、赤血球が壊されて、血管内溶血となりヘモグロビンが血中に放出されて、ヘモグロビン尿になったり、おなかが痛くなるなどの全身症状が起きます。

池田　溶血の最初の引き金は末梢なのだけれども、体内に戻ってきて、それで溶血が進むのですね。なかなか難しいですね。診断はどうなるのでしょうか。それと、これは小児においてですが、発作性寒冷ヘモグロビン症とはどういう症状なのでしょうか。

亀崎　発作性寒冷ヘモグロビン症は、先ほどの寒冷凝集素症と同様に、体の表面で血液が低温になることによって、IgG型の自己抗体が、赤血球上に非常にたくさん存在している糖脂質のP型血液型物質に低温下で結合して、補体が活性化されます。体の中央に戻ったときに、先ほどの寒冷凝集素症よりもさらに補体が活性化され、より多くの赤血球が壊れてしまうことで、血管内溶血となり、特徴的なヘモグロビン尿症状となります。

池田　ヘモグロビン尿というのが診断の一つのポイントですね。

亀崎　寒冷に伴うヘモグロビン尿が特徴的になります。

池田　なかなか難しいですね。網赤血球に問題は生じないのでしょうか。

亀崎　基本的には赤血球も網赤血球も等しく自己抗体が反応すると考えられるのですが、温式の自己抗体は主に３つの自己抗原に結合します。一番多い７割程度はRh血液型といって、Rhプラスとかマイナスという Rh蛋白に結合します。Rh蛋白は網赤血球には正常の成熟した赤血球の６割程度の量が発現しているので、抗原の密度としては網赤血球のほうが攻撃を若干受けづらいといえるかもしれません。

池田　例えば、ほかの分子に対する自己抗体がある場合は網赤血球も減少したりするのでしょうか。

亀崎　おっしゃるとおり、グライコフォリンAという抗原もまれにあるのですが、前赤芽球、赤血球のもとのもとになるようなところから発現しています。それに対する自己抗体がある場合は網赤血球自体が減ってしまって、網赤血球減少症プラス自己免疫性溶血性貧血となり、壊されるし、増えないということで、かなり重篤なAIHAになってしまいます。

池田　それは怖いですね。そういったサブクラスがあることも考えながら見ていかないといけないのですね。

亀崎　診断基準に網赤血球の増加があるのですが、AIHAの初期や、自己

抗原によっては増えない場合もありますので、そこを見落とさないようにしないといけないと思います。

池田　次に診断ですが、先ほどLDH上昇とかビリルビンとかハプトグロビンを調べていくということですが、確定的な診断はどのようにされるのでしょうか。

亀崎　確定診断は、今おっしゃったような貧血、黄疸という臨床症状に加えて、LDH、GOTの上昇や間接ビリルビンの上昇、遊離ヘモグロビンをトラップするハプトグロビンの低下、そういうものがそろったところで溶血性貧血があると診断されます。さらに免疫性なのかどうかを、赤血球上にIgG自己抗体が結合しているか、自己抗体により活性化された補体の成分が結合しているかを検出するクームス試験が陽性になることで、ほぼAIHAと診断されます。

池田　クームス試験でだいたい確定に至るのですね。

亀崎　はい。

池田　次に治療と予後になるのですが、治療はどのようにされるのでしょうか。

亀崎　治療は、９割方を占める温式のAIHAはステロイドに非常に反応性がよくて、１kg当たり１mg程度のステロイドを１カ月程度投与すると、ほとんどの方が反応していきます。その後徐々に減らしていくところで、再燃したり、減らした後に再発する方が３割から半数程度ありますので、ステロイドの副作用とうまく付き合えればかなり予後はよいのですが、ステロイドの副作用が重症化するなど、死因の多くはステロイドの副作用です。

池田　確かに１mg/kg/dayというのはかなりの量ですよね。減らしていって半分、0.5mg/kg/dayになったとき再発する。そのときはどのような追加の治療をされるのでしょうか。

亀崎　減らしていく途中に再燃した場合は、もう一度ある程度ステロイドを増やして、さらにゆっくり減らしていくとか、それでも減らせないとか再燃する場合は、赤血球を壊す場である脾臓を摘出する脾摘とか、細胞傷害性の免疫抑制剤を使用するような対処が多く取られています。

池田　難病情報センターのHPを拝見すると、リンパ増殖性疾患に伴う場合があると書いてあるのですが多いのでしょうか。

亀崎　温式AIHAの半数程度は特発性で、基礎疾患のない病態ですが、残りの半数はリンパ増殖性疾患、白血病であったり、リンパ腫であったり、その他感染に伴うものもあります。感染に伴うものは一過性におさまってしまう場合もありますが、白血病、リンパ腫に伴う場合は、そちらの病気をコントロールしないと、予後はそちらの基礎疾患がどうなるか、どのように治療

できていくかにかかっていくことになります。

池田　半数ぐらいの症例はどちらかというと悪性新生物に伴う自己免疫現象という考えもあるのでしょうか。

亀崎　半数はちょっと多いかもしれないですが、経過を見ているとリンパ腫が出てきたり、膠原病、自己免疫性疾患のSLEがある程度の比率で診断されていくことも知られています。診断時にはわからなくてもあとで出てくることもあります。

池田　そういう意味で、単純にAIHAだと思わないで、広く患者さんの全身状態を見ながら治療していくということですね。

亀崎　まずは診断したときに、特発性なのか、本当に基礎疾患がないのかどうか。また、特発性といっていても、経過を追っているうちに、基礎疾患と思われるような病気が出てくることもあり、そういう場合は難治性であったりすることもあり、基礎疾患の治療が必要になってくる場合もあります。

池田　どうもありがとうございました。