

## 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察

中原衣里菜<sup>1)2)</sup> 谷ヶ崎 博<sup>1)</sup> 菅野 仁<sup>2)</sup>

発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) は、二相性自己抗体 (Donath-Landsteiner 抗体 : DL 抗体) により血管内溶血をきたす自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) である。これまでに PCH の症例をまとめた総説は乏しく、今回 2000 年以降の本邦での PCH 報告例に自験例を加えた 73 例 (成人例 19 例, 小児例 54 例) について臨床像を総括した。既報通り冬季に発症し、先行感染が認められることが多かった。かつては梅毒に続発する例が多くみられたが、2000 年以降は非梅毒性の報告のみであった。多くの例は保温で改善傾向となったが、Hb 5.0g/dl を下回る場合に輸血が行われることが多く、重症例ではステロイドを使用した例もみられた。PCH は進行が早いため、早期に診断し、寒冷暴露を避けることが重要である。寒冷暴露で誘発される溶血性貧血として、寒冷凝集素症 (CAD) との鑑別を要する。PCH の診断に必要な DL 試験は委託可能な外部検査機関がなく、疑った場合には保温に努め、院内輸血/検査部門で施行を検討する。経過は通常一過性であり、DL 抗体陰性化を確認後には安全に寒冷暴露制限を解除できるものと考えられた。

キーワード：自己免疫性溶血性貧血, 冷式抗体, Donath-Landsteiner 試験, 急性溶血発作

## 緒 言

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) は、抗赤血球自己抗体により感作された赤血球が早期に破壊されて発症する溶血性貧血である。抗体の反応至適温度により温式 AIHA と冷式 AIHA に分かれ、後者はさらに寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD) と発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria : PCH) に分類される。溶血性貧血のうち AIHA は 57.6% を占め、病型別では温式 AIHA 47.1%, CAD 4.0%, そして PCH は 1.0% とまれである。PCH の発症はほとんど小児に限られているとされている<sup>1)</sup>。

溶血性貧血の診断基準を満たした場合、直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test : DAT) で抗赤血球自己抗体を確認し、陽性の場合 AIHA と診断し、次に抗体の種類を同定する (図 1)<sup>2)</sup>。すなわち、特異的 DAT により IgG 成分と補体成分を確認し、IgG が陽性であれば温式 AIHA、補体が陽性の場合、寒冷凝集素価測定と Donath-Landsteiner 試験 (DL 試験) を行い、CAD と PCH の鑑別を行う。CAD は寒冷凝集素により赤血球が凝集し、主に血管外溶血と末梢循環障害をきたす。一方、PCH では二相性自己抗体 (Donath-Landsteiner 抗体 : DL 抗体) の出現により、血管内溶

血とヘモグロビン尿がみられる。

今回我々は、自施設内で DL 試験を行うことで早期診断と寒冷暴露制限解除の判断ができた PCH の 1 例を経験した。検索した限り、これまで PCH については散発的な症例報告のみで、我が国の PCH 症例の臨床像をまとめた総説に乏しかった。本稿では、自験例を示すとともに、2000 年以降に報告されている本邦の PCH 症例の特徴を示して本疾患を概説する。

## 疾患概念・疫学

PCH は、DL 抗体により補体の活性化が起こり血管内溶血をきたす自己免疫性溶血性貧血の 1 病型である。1904 年に Donath & Landsteiner により原因となる自己抗体の存在が示されて、その疾患概念が確立された<sup>3)</sup>。一過性で予後良好とされるが、極めて進行が早く、輸血や透析を要することもある。

2000 年以降の本邦での PCH 報告例を医学中央雑誌データベースで検索したところ、会議録を含め 72 例<sup>4)~41)</sup>、うち詳細な臨床経過を示したものは 24 例見つけた<sup>4)~22)</sup>。自験例を加え、表 1 にまとめた。全 73 症例について疫学的データを示す (表 1-①)。成人例 19 例 (26%)、小児例 54 例 (74%) であり、これまでの報告では PCH の発症はほとんど小児に限られるとされている<sup>1)</sup>ことが

1) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

2) 東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科

〔受付日：2021 年 1 月 7 日, 受理日：2021 年 7 月 26 日〕

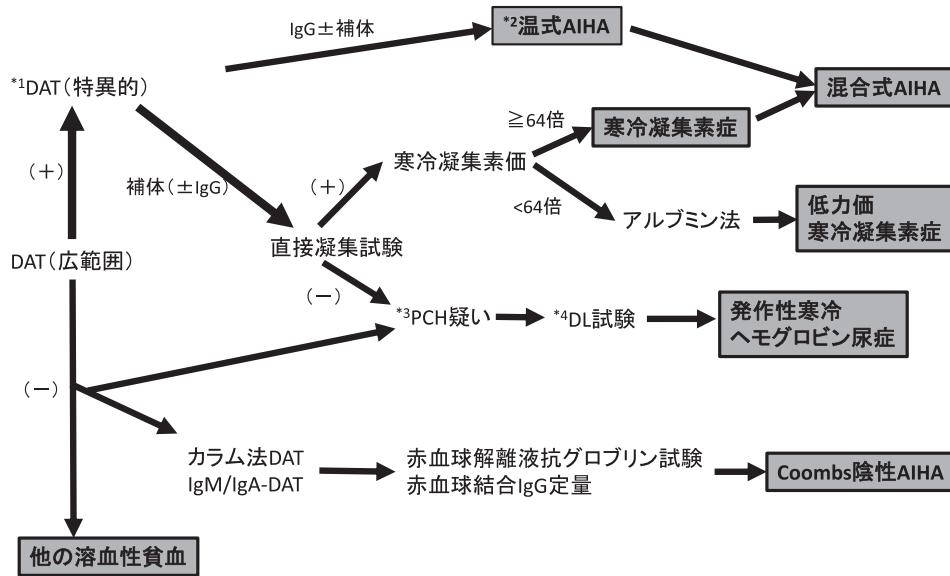


図1 自己免疫性溶血性貧血の診断フローチャート  
 (自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド, 厚生労働省, R1 年度改訂版より改訂)  
 \*1DAT: 直接抗グロブリン試験, \*2AIHA: 自己免疫性溶血性貧血, \*3PCH: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症, \*4DL 試験: Donath-Landsteiner 試験

表1 本邦での PCH 報告例 (2000 年以降) のまとめ

①全症例 (原著論文+会議録+自験例) 73 例 <sup>4)</sup> ~ <sup>41)</sup>			自験例
成人 or 小児	成人例 19 例	小児例 54 例	小児
年齢	中央値 68 歳 (18 ~ 83 歳) n=18	中央値 3 歳 (1 ~ 13 歳) 5 歳以下 47 例/n=49	4 歳 2 カ月
性別 (男性:女性)	1:2.2 (男<女) n=19	1.5:1 (男>女) n=48	男児
発症時期	11 月~4 月 または 秋冬春 27 例 5 月~10 月 または 夏 13 例/n=40		1 月
寒冷刺激	あり または 秋冬春発症 31 例/n=37		あり (夜間の外出)
先行感染	あり 48 例/n=53 上気道炎・気道感染 29 例, 咽頭炎 4 例, 胃腸炎 4 例		あり (咽頭炎)
②原著論文+自験例 25 例 <sup>4)</sup> ~ <sup>22)</sup>			自験例
Hb 値 (g/dl)	入院時: 中央値 8.1 (3.6 ~ 11.8) n=22 最低時: 中央値 6.1 (3.6 ~ 9.8) n=18		入院時: Hb 10.1g/dl 最低時: Hb 7.8g/dl
LDH (U/l)	入院時: 中央値 1,676 (526 ~ 2,866) n=21 最高時: 中央値 1,479 (526 ~ 4,556) n=15		入院時: LDH 935U/l 最高時: LDH 1,024U/l
DAT *1	陽性 23 例, 陰性 2 例 (1 例は DL 抗体も陰性)		陽性 (C3d, C3b3d)
DL 抗体 *2	陽性 24 例, 陰性 1 例		陽性
腎障害	あり 12 例		あり (尿蛋白, 尿細管障害)
治療	赤血球輸血 10 例, ステロイド 16 例		保温のみ
予後	再発・慢性化 3 例 (成人 2 例, 小児 1 例)		一過性に改善, 再発なし

\*1DAT: 直接抗グロブリン試験, \*2DL 抗体: Donath-Landsteiner 抗体

①全 73 症例について疫学的データを示す。

②原著論文 24 例に自験例を加えた 25 症例について臨床的データを示す。

※表中の n 数は, 記載のあった症例数。②で n 数の記載のない部分に関しては, 25 例中記載のあった例数を示している。

※①について, 巻末に全ての引用文献は記載できなかったため, 会議録は 2013 年以降の学会誌のものを優先して記載している。

多かったが, 成人例も散見されることがわかった。それぞれ年齢中央値は 68 歳 (範囲 18 歳~83 歳), 3 歳

(範囲 1 歳~13 歳) だった。小児例で年齢が判明している 49 例中 47 例が 5 歳以下であった。性別は小児例(性

表2 AIHA の病型別の病態の違い

	温式 AIHA	CAD	PCH
抗体クラス	IgG	IgM (寒冷凝集素)	IgG (DL 抗体)
主な標的抗原	Rh 血液型など	Ii 血液型	P 型
溶血の場	血管外	血管外 (+ 血管内)	血管内
機序	脾臓のマクロファージ, 好中球による IgG Fc レセプターを介した貪食	肝臓の Kupffer 細胞による C3b レセプターを介した貪食	補体活性化能が強く膜侵襲成分により溶血

別不明の6例を除く)では男女比1.5:1と既報<sup>8)</sup>の通り男児に多い傾向がみられたが,成人例では男女比1:2.2と女性に多かった。発症時期は冬季に多く,記載があった40例のうち27例が11月~4月に発症していた。一方で,冷房,冷水での水遊び,冷菓子の摂取,発熱へのクーリング,受診時の室温輸液などが原因の夏季の症例報告も増えている<sup>4)8)12)19)21)</sup>。

### 病因・病態・臨床症状

PCHの特徴を理解するため,AIHAの3病型について病態の違いを表2に示す。産生される自己抗体のクラスにより溶血の機序や場所(血管内溶血または血管外溶血)は違い,すなわち臨床症状も異なってくる。温式AIHAでは自己抗体自体が主な役割を示すのに対して,冷式抗体による溶血では補体が重要な役割を示す。

#### ①温式 AIHA

自己抗体は,原則IgGクラスで多クローン性を示し,IgG1~IgG4サブクラスも溶血の強さを規定する要因となる。赤血球に結合したIgG抗体(IgG1, 3)は,網内系貪食細胞のIgG Fcレセプターで認識されて貪食を受けるため,血管外溶血となる。また,貪食細胞には補体第3成分(C3b)に対するレセプターもあるため,IgG(IgG3>1>2)によって補体活性化が起きるとオプソニン作用をもたらす貪食が促進される。ただし,補体第1成分(C1q)の結合には2個以上の結合部位が必要なため,1個しか結合部位のないIgGが補体を活性化するには2個のIgG分子が近接している必要がある。温式AIHAはRh特異性を示すことが多いが,抗体がRh抗原系を標的とする場合はRh抗原の分布は疎であるため,補体の活性化は起きにくい<sup>42)</sup>。

#### ②冷式 AIHA

##### 1) CAD

産生される寒冷凝集素(cold agglutinin:CA)はほとんどがIgM抗体で,Ii血液型特異性を示すことが多い。凝集を起こす血清の最大希釈倍率で凝集素価を表す。IgM抗体は1分子でもC1qを結合できるため補体活性化能が高い。抗体の作用温度域が広いと体温よりやや低い温度でも赤血球と結合し,古典経路により補

体の活性化が起こる。貪食細胞はIgMレセプターを持たないため,赤血球はC3bレセプターにより認識され,主に肝臓のKupffer細胞に貪食されて血管外溶血に至る。膜侵襲複合体が形成されることで一部は血管内溶血を示すが,CAは加温により遊離するため最終段階まで活性化されることは少ない。CADに特徴的な症状として,寒冷暴露によって微小血管内での赤血球凝集が起こることで末梢循環障害をきたし,四肢末端・鼻尖・耳介などのチアノーゼ,感覚異常,レイノー現象や疼痛がみられる。

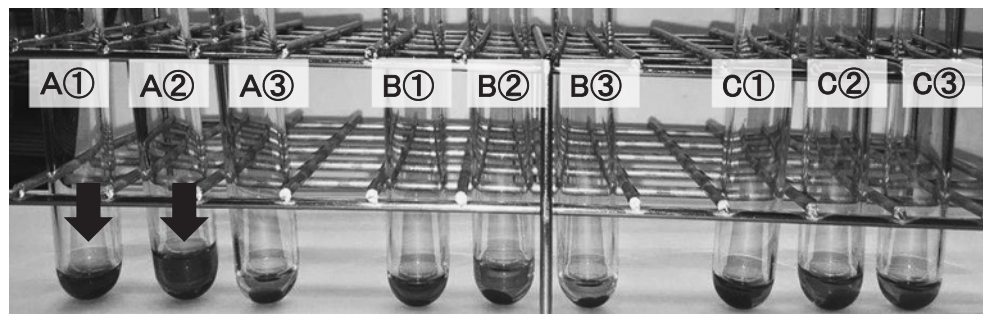
慢性特発性CADは低悪性度リンパ増殖性疾患であり,典型的にはCA価は数万~100万倍に達し,I特異性を示す単クローン性のIgM( $\kappa$ )抗体であることが多い。慢性溶血が持続し,寒冷暴露で溶血発作を認めることもある。続発性CADは,マイコプラズマ,EBウイルス,サイトメガロウイルス感染,悪性リンパ腫などに伴う場合がある。感染に続発する場合は多クローン性を示すことが多く,マイコプラズマでは抗I,EBウイルスやサイトメガロウイルスでは抗iが多い<sup>42)</sup>。感染から数週間後に溶血を示し,2~4週間で消退する。

また,凝集素価が低くても体温でも活性を示すような作用温度域が広い凝集素が産生されると強い溶血を起こすことがあり,低力価寒冷凝集素症と呼ぶ<sup>2)</sup>。

##### 2) PCH

DL抗体は,一般的にIgG型でP抗原特異的である。したがって,P1型,P2型とは反応するが,グロボシンド合成酵素活性を欠くp型やP<sup>k</sup>型とは反応しない。IgM型,IgA型やI抗原特異的である症例の報告もある<sup>4)</sup>。抗原特異性や抗原型については,日本赤十字社の協力のもとで解析が可能である。DL抗体は,寒冷条件下(通常15℃以下)で補体(C1)とともに赤血球に結合する。その後37℃に加温されるとDL抗体は遊離するが,古典経路により補体活性化が進み,膜侵襲成分が結合して血管内溶血が起こる。したがって,一般的には37℃におけるDATではIgGは赤血球から遊離しており,補体に対する抗体のみが陽性となる。DL試験は上記の生体内の反応を試験管内で再現したものであり,PCHの診断に有用である。DL抗体は補体活性化能をもつ他のIgM抗体よりはるかに強力な溶血作用をもつ。





	①患者血清	②患者+正常血清	③正常血清
A: 氷水30分→37°C1時間	溶血	溶血	—
B: 氷水90分	—	—	—
C: 37°C90分	—	—	—

図2 Donath-Landsteiner 試験

本症例で施行した間接 DL 試験の方法を示す。試薬として、新鮮正常血清（補体として用いる）、洗浄した O 型 P+ 赤血球の 50% 浮遊液を用いる。①患者血清、②患者+正常血清、③正常血清にそれぞれ赤血球浮遊液を加え、混和する。A: 氷水中に 30 分静置した後 37°C で 1 時間静置する。B: 氷水中に 90 分静置する。C: 37°C に 90 分静置する。患者血清が氷水中から 37°C に移した試験管のみ (A ①, A ②) で溶血がみられれば、DL 試験陽性と判定する。

本症例では第 1 病日の検体を用いて、第 4 病日に検査を施行した。↓で示したように A ①, A ②のみで溶血がみられ、DL 試験陽性と判定した。

補体溶血を起こしやすい理由として、P 抗原の分布密度が高いことが関係している<sup>2)</sup>。DL 抗体の赤血球への結合を防ぐために保温に努めることが重要である。PCH における DL 抗体の産生は、何らかの先行感染が引き金となることが多い。典型的には一過性の経過で、ウイルス性疾患の 1~3 週間後に発症することが多く、70% 以上は上気道炎に引き続き起こる。その他に、胃腸炎、ワクチン接種、血液悪性腫瘍、自己免疫疾患などが先行する<sup>43)</sup>。感染の原因として、麻疹、風疹、水痘、ムンプス、インフルエンザ、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、マイコプラズマ、*Hemophilus influenzae*、*Escherichia coli*などが知られている<sup>42)44)</sup>。自己抗体産生の機序については現在までに正確な機序はわかっていないが、ウイルスによる赤血球膜の修飾から交差反応による抗体産生および免疫調節の変化をきたす、ウイルス脂質エンベロップやウイルス糖タンパク質に対する交差反応性抗体が刺激される、などの説がある。また、なぜ赤血球限定的に補体を介した損傷を受けるのかについては、赤血球膜に発現するグロボシドの量が他組織と比較して非常に多いことが原因と考えられている<sup>45)</sup>。

表 1-①に示す通り、2000 年以降の本邦での PCH 報告例のうち、先行感染は有無の記載があった 53 例のうち 48 例 (91%) に見られ、上気道炎が多かった。上気道炎・感冒・風邪などと明記されているか気道症状の記載があるものが 29 例あり、他に胃腸炎<sup>16)23)28)30)</sup>と咽頭炎<sup>13)17)</sup>

がそれぞれ 4 例ずつ見られた。かつては梅毒性（先天性または後期）の症例が多くみられたが、2000 年以降では梅毒性の症例は報告がない。

PCH の多くは寒冷刺激が引き金となり、急性溶血発作を引き起こす。寒冷暴露から数分~数時間後に四肢痛、腹痛、悪寒、発熱などで発症する。尿は赤色ないしポートワイン色調を示す。小児の急性ウイルス感染後の PCH は、発症が急激で溶血も激しく、腎不全や心不全、ショックを生じた重症例の報告もある<sup>2)</sup>。自己抗体の反応温度は梅毒性では 20°C 以下であるが、非梅毒性の場合には 32°C でも反応する抗体が検出されることがある。

#### 検査所見・診断

PCH は、血管内溶血所見（正球性貧血、網赤血球数の上昇、間接ビリルビン優位の黄疸、LDH の著明な高値、ハプトグロビン低下）とヘモグロビン尿から疑う。溶血性貧血の診断基準を満たした場合、DAT 陽性の場合には同種免疫性溶血性貧血と薬剤起因性免疫性溶血性貧血を否定し AIHA と診断する。その後、抗体の種類の同定により病型を診断し (図 1)<sup>2)</sup>、基礎疾患の有無を確認する。この診断フローチャートは、英国血液学会のガイドラインの提唱<sup>44)</sup>を元に、従来から改訂されたものである。寒冷暴露により誘発される溶血性貧血として、CAD との鑑別が必要である。室温での直接凝集試験が陰性の場合には、病的意義のある寒冷凝集素は否

定的である。PCHの確定診断はDL抗体の検出によるが、DL試験の方法を図2に示す。上記ガイドラインでは、PCHはDAT陰性のこともあるため、溶血がありヘモグロビン尿のみられる小児例ではDL試験の考慮をするように記載されている<sup>44)</sup>。

一般検査におけるCADとPCHの特徴について示す。CADでは赤血球の自己凝集が特徴的であり、加温により消失する。赤血球凝集により赤沈の高度上昇や、自動血球測定器での不自然な値(Hbに比してRBCやHtが低下、MCV・MCH・MCHC異常高値)がみられることがある<sup>46)</sup>。PCHでは、網赤血球増加がない場合や減少することもある<sup>42)</sup>。網赤血球減少は病初期にみられ、回復とともに増加に転じる<sup>44)</sup>。これは、急激な溶血による骨髄内の網赤血球プールの枯渇を反映している可能性があり、またP抗原を発現する網赤血球が自己抗体の標的となることが原因ともいわれている<sup>45)</sup>。塗抹像では、球状赤血球や凝集像に加えて、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も認めることがある<sup>2)</sup>。

2000年以降の本邦でのPCH報告例のうち、詳細な臨床経過が明らかである25症例について臨床データのまとめを示す(表1-②)。検査所見としては、Hb最低値(中央値)6.1g/dl(3.6~9.8g/dl)と重症度に幅があるが、血管内溶血を反映しLDHは著明な高値を示していた。腎障害を認めた例は自験例を含めて12例あり、重症化する傾向があった。PCHにおける腎障害は、ヘムの尿細管毒性、円柱による尿細管の閉塞、腎の還流圧・血管抵抗の変化から生じるとされている<sup>47)</sup>。DATは2例で陰性を示し<sup>9)20)</sup>、このうち1例はDL試験も陰性だった。また、DL抗体を証明できた24例のうち2例では初回検査で判定不能もしくは陰性であり、数日後に検出可能となった<sup>13)22)</sup>。判定不能の原因として、検体が検査前に寒冷暴露され、0℃・37℃ともに溶血した可能性が挙げられていた<sup>15)</sup>。偽陰性の原因としては、直接DL試験では、0℃・37℃ともに溶血がみられない場合、患者血液中の補体の消費が激しく偽陰性を示した可能性などが指摘されていた<sup>20)22)</sup>。正常血清で補体を補える間接法の方が検出率は高いとされている<sup>2)44)</sup>。いずれにせよPCHは病勢が一過性であるため、免疫血清学的な精査の機会を逃すこともあり、疑わしい場合には検査を繰り返す必要がある。また、CADでも15%程度でDL試験が偽陽性になることが知られている<sup>2)</sup>。寒冷凝集素が低力価である場合に、アルブミンを使用すると抗体価の増幅や温度作動域の拡大を検出できる<sup>2)</sup>。

## 治 療

一般的に貧血が軽度の場合には保温を行う。溶血発作時には発熱が認められることが多いが、PCHを疑っ

た場合にはクーリングが溶血の遷延につながるため、避ける必要がある<sup>44)</sup>。寒冷暴露制限の方法について詳細を書かれた文献は少ないが、長袖・長ズボン・靴下・防寒具の着用、冷水による手洗い・洗顔の禁止、冷たい食べ物の禁止、室温管理、加温輸液などが行われる。

2000年以降の本邦での報告でも、多くの例が支持療法(安静、保温、輸液)で改善傾向となったが、貧血の進行がみられた例では赤血球輸血やステロイド加療を要した。表1-②で示すように、輸血は25例中10例<sup>1)9)11)~13)15)18)21)</sup>で施行され、Hb5.0g/dlを下回った場合(平均Hb4.8g/dl)や急速な貧血の進行がみられた場合<sup>12)13)21)</sup>に行われた。輸血を要した10例中7例、輸血を要さなかった15例中9例について入院時の網赤血球の記載があり、それぞれの平均は2.7%、9.7%だった。貧血に比して網赤血球が低値である場合には、急激な悪化を想定する必要があるかもしれない。DL抗体はP式血液型物質を標的とすることが多いため、p型の血液製剤が望ましいが極めて稀であるため、現実的には洗浄赤血球を加温して使用する<sup>8)11)12)22)</sup>。ステロイドは、PCHでは温式AIHAと比較して効果が乏しいが、抗体産生を抑制させる可能性があり<sup>48)</sup>、重症例では使用を検討する。症例報告レベルでは、ステロイド不応のPCHにリツキシマブが有効であったという例<sup>49)</sup>や、エクリズマブ(抗補体C5モノクローナル抗体製剤)に関しては無効だったとする例<sup>50)</sup>と有効だったという例<sup>43)</sup>がみられた。

## 予 後

PCHの経過は、通常一過性で再発や慢性化はないが、2000年以降の本邦での報告例では成人2例で慢性化、小児1例で再発が認められた<sup>4)7)16)</sup>。DL抗体は一般に3カ月程度で陰性化するが<sup>19)</sup>、DL試験が再検された延べ10例(1例は再発)では、15~65日(中央値41日)でDL抗体陰性化を認めた。

## 我々が経験したPCHの一例

最後に、我々が経験したPCH症例について、診断手順と臨床経過を示す。

症 例：4歳2カ月、男児。

主 訴：発熱、黒褐色尿。

現病歴：入院3日前に発熱を認めたが、夜には解熱したため気温-0.7℃下で散歩した。入院当日(1月)、発熱、嘔吐、黒褐色尿を認めた。尿検査で蛋白(3+)、潜血(3+)であり、入院した。

内服歴：入院7日前にオロパタジン、入院3日前にアセトアミノフェンを頓用していた。

出生歴・既往歴：早発黄疸、遷延性黄疸なし、その他特記事項なし。

家族歴：自己免疫疾患，溶血性疾患の既往なし。梅毒の既往者なし。同時期に父に微熱と咽頭痛を認めたが，自然軽快。

入院時身体所見：体温 38.0℃，脈拍 138/分，血圧 90/40 mmHg。全身状態良好，眼瞼結膜貧血は認めず，眼球結膜と皮膚色は軽度黄染を認めた。その他異常所見なし。

入院時検査結果：Hb 10.1g/dl，Ret 1.8%，T-Bil 3.46 mg/dl，indirect-Bil 3.09mg/dl，LDH 935U/l，ハプトグロビン 10mg/dl，尿潜血(3+)，尿沈渣 RBC 陰性であり，急性血管内溶血と診断した。蛋白尿(尿蛋白(3+)，尿 TP/Cre 4.91g/g/Cr)と尿細管障害(尿  $\beta$ 2MG 10.714  $\mu$ g/l，尿 NAG 36.3U/l)を認めた。腹部超音波検査で肝脾腫，胆石，腎・尿路異常は認めなかった。末梢血塗抹像で赤血球凝集を認めたが，赤血球形態異常は認めなかった。

入院後経過：入院当日，DAT で広範囲抗血清+，C3d+，C3b3d+，IgG-であったことから，冷式 AIHA と診断し，温療法(長袖・長ズボン着用，室温管理，加温輸液)で対応した。入院 3 日目に Hb 7.8g/dl まで低下したが，無輸血で経過観察した。DL 試験(間接法)で DL 抗体陽性と判明し，PCH と診断した(図 2)。抗原特異性や抗原型は，時期を逸したため検討できなかった。入院時の寒冷凝集素価は 128 倍で低力価 CAD も疑われたが，アルブミン法で増幅はなく<sup>2)</sup>，ウイルス感染に伴う一過性の上昇と考えた。寒冷凝集素価が陰性化した後も DL 抗体陽性が続いたことから，CAD は否定的だった。オロパタジン，アセトアミノフェンの薬剤抗体試験は陰性だった。CD55/59 二重陰性血球を認めず，発作性夜間ヘモグロビン尿症も否定的だった。各種抗体価測定(HBV，HCV，梅毒，EBV，CMV，ParvoB19，マイコプラズマ)，ウイルス PCR(EBV，CMV，ParvoB19，HHV6/7，Adeno)，迅速抗原検査(溶連菌，インフルエンザ，マイコプラズマ)，血液・尿培養検査を行ったが，先行感染(咽頭炎)の原因は特定できなかった。Hb 11.3g/dl まで改善を認め，溶血所見も改善したため，入院 16 日目に退院した。なお，退院時には DAT 陰性化は確認できておらず，温療法の継続を指導した。45 病日に DAT 陰性化，52 病日に DL 抗体陰性化を認めたため，寒冷暴露制限を解除した。現在発症から 3 年以上が経過するが，症状再燃は認めず経過良好である。

## 結 語

PCH は極めて進行が早いため，早期診断と DL 抗体陰性まで寒冷暴露を避けて重症化を防ぐことが重要である。PCH が疑われた場合，保温に努め，自施設内での DL 試験を検討する必要がある。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：本症例の診断にあたってご助言頂きました東京都立墨東病院輸血科の藤田浩先生，DL 試験を実施していただいた同検査科の中原美千代氏，治療にあたってご助言頂きました同小児科の三澤正弘先生，吉橋知邦先生，源川結先生，伊東正剛先生，本論文作成に当たりご指導頂きました森岡一朗教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 大野良介：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)，31—88，2000。
- 2) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 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 2 年(2020 年 3 月)  
<http://zouketsushogaihan.umin.jp/file/2020/09.pdf>  
(2020 年 12 月現在)。
- 3) Donath J, Landsteiner K: Ueber paroxysmale hämoglobinurie. *Munch Med Wochenschr*, 36: 1590—1593, 1904.
- 4) 宇野佳奈子，小鹿 学，宮本直彦，他：夏期発症の抗 I 特異性発作性寒冷血色素尿症の 1 男児例。臨床血液，41(1)：37—41，2000。
- 5) 杉田憲一：免疫性溶血性貧血。小児内科，35(6)：1069—1073，2003。
- 6) 古家寛司，澁谷佳子，松本暢子，他：高齢者に発症した特発性発作性寒冷血色素尿症。島根医学，24(1)：50—53，2004。
- 7) 坪井一哉，秋田憲志，高木 弘：M 蛋白を認めた成人発症発作性寒冷血色素尿症の 1 例。交通医学，58(5-6)：176—181，2004。
- 8) 森田慶紀，久保美保，齋藤公幸，他：発作性寒冷ヘモグロビン尿症の 1 例。小児科臨床，58(1)：113—120，2005。
- 9) 三浦由宏，三砂範幸，田中達朗，他：発作性寒冷血色素尿症。皮膚病診療，27(1)：63—66，2005。
- 10) 石井栄三郎：自己免疫性溶血性貧血。小児科診療，69(増刊)：453—456，2006。
- 11) 伊藤京子，小南真由美，鈴木典子，他：小児の発作性寒冷血色素尿症の 2 症例 輸血経過と Donath-Landsteiner 抗体の抗原特異性について。新潟市民病院医誌，32(1)：21—25，2011。
- 12) 荒川ゆうき，康 勝好，松野良介，他：小児特発性発作性寒冷血色素尿症の 4 例。日本小児科学会雑誌，117(5)：897—900，2013。
- 13) 前田勝子，大通 尚，古山政幸，他：発作性寒冷血色素尿症の 1 例。山形市立病院済生館医学雑誌，38(1)：95—98，2013。



- 14) 加賀元宗, 三上 仁, 前多治雄, 他: Paroxysmal cold hemoglobinuria in a 2-year-old child. 岩手県立病院医学雑誌, 54 (1): 14—17, 2014.
- 15) 中山 彰, 池田順治, 枝松清隆, 他: 急性期に診断に難渋した発作性寒冷血色素尿症. 横浜医学, 67(4): 571—575, 2017.
- 16) 高橋政江, 桃井明仁, 高橋奈津子, 他: 成人発症の発作性寒冷血色素尿症の一例. 新潟県立中央病院医誌, 25 (1): 30—33, 2017.
- 17) 栗本 徹, 吉田さやか, 堀田有希, 他: 小児発作性寒冷血色素尿症の1例. 奈良県総合医療センター医学雑誌, 21 (1): 89—92, 2017.
- 18) 天野沙織, 金森 透, 足洗美穂, 他: 入院時に白血球増多を認め、その後著明な好中球減少を呈したマイコプラズマ感染関連発作性寒冷ヘモグロビン尿症の1男児例. 小児科臨床, 70 (3): 315—319, 2017.
- 19) 山口 茜, 中川 亮, 上野和之, 他: 夏季に発症した発作性寒冷血色素尿症. 富山県立中央病院医学雑誌, 41 (3-4): 96—98, 2018.
- 20) 小池智弥, 藤田直紀, 沖田順子, 他: Donath-Landsteiner 試験陰性で診断に苦慮した発作性寒冷ヘモグロビン尿症の一例. 医学検査, 67 (3): 373—378, 2018.
- 21) 安藤理恵, 吉野 浩, 伊藤雄伍, 他: 夏季に発症した急性一過性発作性寒冷血色素尿症. 日本小児科学会雑誌, 122 (5): 879—883, 2018.
- 22) 有馬智之, 一木美穂, 井上智弘, 他: 診断に Donath-Landsteiner 試験の再検を要した発作性寒冷ヘモグロビン尿症の一男児例. 近畿大学医学雑誌, 44 (1-2): 95—98, 2019.
- 23) 山本圭太, 柏 直之, 瓜生英子, 他: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症を発症した1歳8ヵ月女児の1例. 日本小児科学会雑誌, 117 (7): 1157, 2013.
- 24) 柿本 優, 絹巻暁子, 生井良幸: 発作性寒冷血色素尿症の3歳男児例. 日本小児科学会雑誌, 117 (12): 1951, 2013.
- 25) Hamada T, Inoue K, Kurashiki Y, et al: A case of non-syphylitic paroxysmal cold hemoglobinuria associated with pernicious anemia(悪性貧血に関連する非梅毒性の発作性寒冷血色素尿症). 臨床血液, 55 (9): 1541, 2014.
- 26) 荒木恒太, 西田浩輔, 正木直子, 他: 発作性寒冷血色素尿症の1例. 日本小児科学会雑誌, 118 (6): 964, 2014.
- 27) 山田真平, 井上なつみ, 山宮麻里, 他: Donath-Landsteiner 試験にて診断した発作性寒冷血色素尿症の1例. 日本小児科学会雑誌, 119 (6): 1065, 2015.
- 28) 沼野井恵, 関口久美子, 小島直美, 他: 輸血を必要とした小児発作性寒冷血色素尿症 (PCH) の1症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 61 (2): 349, 2015.
- 29) Matsumi S, Fujimoto T, Tsujihashi M, et al: A case of elderly paroxysmal cold hemoglobinuria(発作性寒冷ヘモグロビン尿症の高齢症例). 臨床血液, 56 (9): 1753, 2015.
- 30) 水谷陽貴, 八木 瞳, 酒井喜規, 他: 発熱, 消化器症状で受診した発作性寒冷ヘモグロビン尿症の1例. 日本小児科学会雑誌, 120 (12): 1846, 2016.
- 31) Morinaga S, Yokoyama S, Hirai N, et al: Case report on a child with paroxysmal cold haemoglobinuria(発作性寒冷血色素尿症小児の症例報告). 臨床血液, 57 (9): 1693, 2016.
- 32) 真島久和, 伊藤 剛, 金原有里, 他: 赤褐色尿で発症し当初腎炎を疑った発作性寒冷ヘモグロビン尿症の3歳女児例. 日本小児科学会雑誌, 120 (4): 789, 2016.
- 33) Takezawa Y, Nakao H, Koyama C, et al: The first case of paroxysmal cold hemoglobinuria with RSV infection in Japan(RSV 感染症に続発した発作性寒冷ヘモグロビン尿症の本邦第一例). 日本小児血液・がん学会雑誌, 54 (4): 237, 2017.
- 34) Hayakawa H, Iwata S, Miyao K, et al: Two case of adult onset paroxysmal cold hemoglobinuria(成人発症した発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)の2例). 臨床血液, 58 (9): 1721, 2017.
- 35) 大嶋 明, 西村謙一, 伊奈真一郎, 他: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症に血球貪食性リンパ組織球症を合併した1女児例. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, 27回: 127, 2017.
- 36) 大城一航, 遠渡沙緒理, 平手友章, 他: 急激な発症によりショック症状をきたして受診したPCHの1例. 日本小児科学会雑誌, 121 (4): 788—789, 2017.
- 37) 松浦基夫, 大久保明紘, 妻鹿 旭, 他: 急性腎障害を合併した発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) の一例. 日本腎臓学会誌, 60 (6): 737, 2018.
- 38) 篠原珠緒, 赤羽弘資, 玉井望雅, 他: 夏季発症の発作性寒冷ヘモグロビン尿症の1男児例. 日本小児科学会雑誌, 122 (6): 1100, 2018.
- 39) 渡辺純也, 杉本正雄, 富田文代, 他: 院内実施の Donath-Landsteiner 試験により確定診断する事ができた発作性寒冷ヘモグロビン尿症の1症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 64 (1): 86, 2018.
- 40) 野村詠史, 清水沙知, 宮永光次, 他: 夏季に発症した発作性寒冷血色素尿症の1例. 日本小児科学会雑誌, 124 (1): 92—93, 2020.
- 41) 安富苗波子, 川本昌平, 加集 萌, 他: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症の4歳児例. 日本小児科学会雑誌, 124 (1): 102, 2020.
- 42) 小峰光博: 後天性溶血性貧血-2) 免疫性溶血性貧血, 監修 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓, 三輪血液病學, 文光堂, 東京, 2006, 1181—1227.

- 43) Lau-Braunhut SA, Stone H, Collins G, et al: Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. *Blood Adv*, 3 (22): 3575—3578, 2019.
- 44) 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.
- 45) Cooling LL: Kids, colds, and complement: paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*, 57 (6): 1332—1335, 2017.
- 46) 田野崎栄, 檀 和夫: 寒冷凝集素症, 発作性寒冷血色素尿症. *日本臨床*, 63 (増刊 5) 臨床免疫学 (下): 450—453, 2005.
- 47) 植田高弘, 継 仁, 村上睦美: 急性腎不全を合併した非梅毒性発作性寒冷血色素尿症の1例. *日本小児科学会雑誌*, 96 (1): 168—174, 1992.
- 48) Mantadakis E, Bezirgiannidou Z, Martinis G, et al: Recurrence of paroxysmal cold hemoglobinuria in a boy after physical cooling for fever. *J Pediatr Hematol Oncol*, 33 (1): 40—42, 2011.
- 49) 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.
- 50) Gregory GP, Opat S, Quach H, et al: Failure of eculizumab to correct paroxysmal cold hemoglobinuria. *Ann Hematol*, 90 (8): 989—990, 2011.

## PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA IN JAPAN: A LITERATURE REVIEW

*Erina Nakahara*<sup>1)2)</sup>, *Hiroshi Yagasaki*<sup>1)</sup> and *Hitoshi Kanno*<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

### **Keywords:**

autoimmune hemolytic anemia, cold antibody, Donath-Landsteiner test, acute hemolytic crisis

---

©2021 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>