

症例報告

急性期に診断に難渋した発作性寒冷血色素尿症

中山 彰¹⁾, 池田 順治¹⁾, 枝松 清隆²⁾,
 辻本 信一¹⁾, 田野島 玲大¹⁾, 林 亜揮子¹⁾,
 柳町 昌克¹⁾, 梶原 良介¹⁾, 上條 亜紀³⁾,
 渡邊 季彦⁴⁾, 福島 亮介⁴⁾, 船曳 哲典⁴⁾,
 渡邊 眞一郎²⁾, 伊藤 秀一¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属病院 小児科

²⁾ 藤沢市民病院 臨床検査科

³⁾ 横浜市立大学附属病院 輸血細胞治療部

⁴⁾ 藤沢市民病院 小児科

要 旨：症例は3歳男児，上気道症状を伴う先行感染があり，その後に黒色尿・貧血・黄疸を認めた．Hb 3.6 g/dL, LDH 2866 IU/L, I-Bil 3.9 mg/dL, 直接Coombs 試験は補体のみ陽性であり自己免疫性溶血性貧血が疑われ当院紹介受診，入院となった．寒冷凝集素症（CAD），発作性寒冷血色素尿症（PCH）の鑑別目的で初診時および第4病日にDonath-Landsteiner 試験（DL 試験）を施行したが，溶血が強く判定不能であった．プレドニゾロンを1 mg/kg/dayで開始し，症状は軽快した．第8病日にDL 試験を再度施行し結果は陽性であり，PCHと診断した．プレドニゾロンを速やかに漸減し，第10病日に退院した．以降は外来にて防寒指導を行い，症状再燃なく終診となった．

急性期は溶血所見が強く，DL 試験の判定が困難になることがあり，時期を変えて数回実施することが必要であることが示唆された．

Key words: 発作性寒冷血色素尿症（Paroxysmal cold hemoglobinuria），
 Donath-Landsteiner 試験（Donath-Landsteiner test），小児（children）

諸 言

自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia：AIHA）は赤血球と反応する自己抗体により溶血をきたす疾患である．関連する他の疾患の有無によりPrimary AIHA, Secondary AIHAに分類される．Primary AIHAには37℃以上で溶血する温式AIHAと37℃未満で溶血する冷式AIHAがある．冷式AIHAは寒冷暴露による溶血をきたす疾患であり，寒冷凝集素症（cold agglutinin disease：CAD）と発作性寒冷血色素尿症（paroxysmal cold hemoglobinuria：PCH）に分類される．CADはAIHAの4%，PCHは1%と非常に稀な疾患である[1]．PCHは1854年Dressler[2]によって初めて報告され，1904年にDonath-Landsteinerにより試験管内において二相性溶血色

素が存在することが証明された．Donath-Landsteiner 試験（DL 試験）は，PCHの確定診断に有用であるが，自施設での検査が必要であり，検査の正確性が求められる．急性期に溶血が強く診断困難であったPCHを報告する．

症 例

症例：3歳男児

主訴：血尿，顔色不良

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院10日前から7日前まで発熱・咳嗽認めましたが自然解熱した．入院4日前に再度発熱を認め，近医で去痰薬などを処方された．夕方に黒色の肉眼的血尿あ

田野島玲大，横浜市金沢区福浦3-9（〒236-0004）横浜市立大学附属病院 小児科
 （原稿受付 2017年1月18日／受理 2017年2月6日）

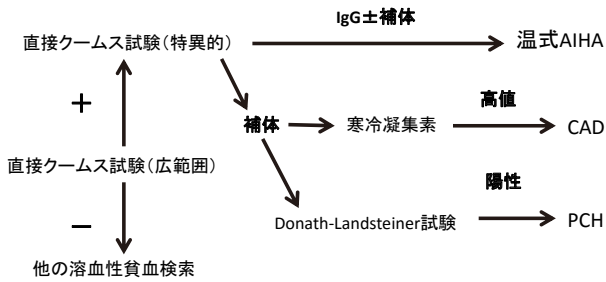


図1 : AIHA 診断の流れ

AIHA: autoimmune hemolytic anemia (自己免疫性溶血性貧血), CAD: cold agglutinin disease (寒冷凝集素症), PCH: paroxysmal cold haemoglobinuria (発作性寒冷血色素尿症). 日本臨床血液症候群 (第2版) P348から一部改変

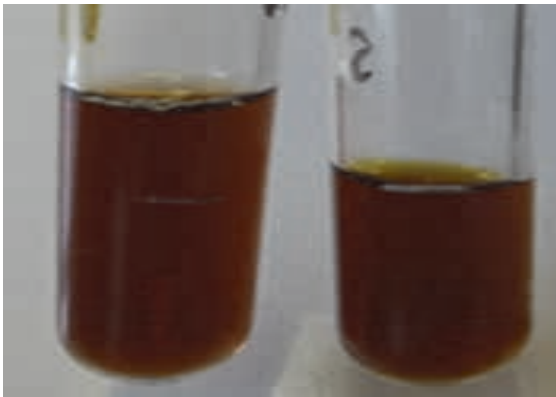


写真1 初診時の血清(右)と尿(左)
双方とも褐色であり、血管内溶血が疑われた。

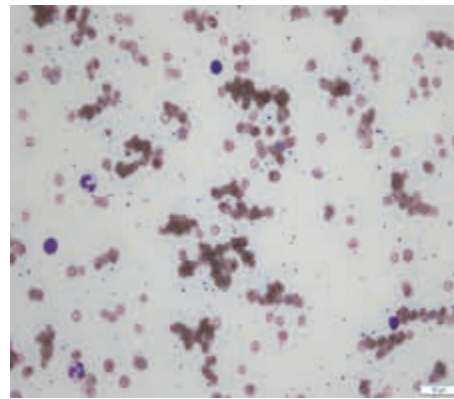


写真2 a

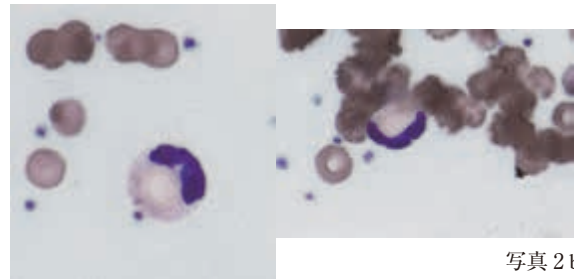


写真2 b

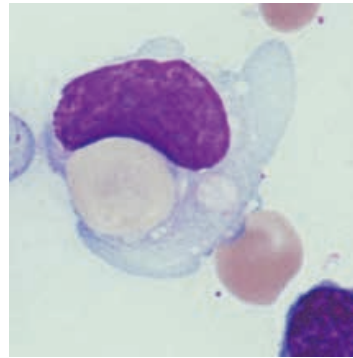


写真2 c

写真2 初診時の末梢血塗抹標本

2 a : 赤血球の凝集像を認めた. 2 b : 好中球の赤血球貪食像.
2 c : 単球赤血球貪食像.

だが自宅で経過観察としていた。入院前日には一時的に解熱したが、翌日に近医を再診したところ黄疸・肉眼的血尿を認めたため前医へ紹介となった。血液検査上ヘモグロビン (Hb) 3.6 g/dL, LDH 2,866 IU/L, 総ビリルビン (T-Bil) 4.2 mg/dL, 間接ビリルビン (I-Bil) 3.9 mg/dL, 直接 Coombs 試験陽性であり溶血性貧血疑いで当院紹介, 精査加療目的で入院となった。

入院時身体所見：体重14.5 kg, 体温37.1℃, 脈拍数116/min, 血圧116/58 mmHg, SpO₂ 95% (room air). 意識清明, 活気やや低下, 皮膚は蒼白であり, 皮疹なし. 眼球結膜黄疸あり, 眼瞼結膜貧血あり. 頸部リンパ節腫脹を触知しない. 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 粘膜出血なし, 歯肉腫脹なし. 呼吸音 清, 心尖部に Levine I /VI 度の収縮期雑音を認めた. 腹部 平坦軟, 腸蠕動音正常, 肝脾腫大なし. 末梢冷感なく, 爪床血液充填時間 (CRT) は2秒以下であった。

前医初診時の血液検査では, 血液検査Hb 3.6 g/dL, MCV 81.8 fl, MCH 32.7 pg, MCHC 40.0%, 網状赤血球 3.71%, LDH 2,866 IU/L, T-Bil 4.2 mg/dL, I-Bil 3.9 mg/dLと溶血性貧血の所見を認めた。尿検査では肉眼的には茶褐色であり, 比重が1.022, 尿潜血が3+, 尿沈渣で赤血球20-29/視野であった。血清および尿検体の色調から血管内溶血が疑われた (写真1)。また, 末梢血塗抹標本では赤血球の小凝集と好中球及び単球の赤血球貪食像を認めた (写真2 a-c)。そのため, PCHを疑い前医でDL試験を施行したが溶血が強く判定不能であった。

溶血性貧血の原因の鑑別として施行した検査結果を表に示す。直接 Coombs 試験が陽性であり AIHA が疑われ, 鑑別として温式 AIHA・CAD・PCH が挙げられた。骨髓検査では悪性所見を認めなかった。

入院後経過：第1病日に前医で赤血球2単位の輸血を施行され, 当院へ転院搬送となった。第3病日にHb 4.8

寒冷凝集反応	32倍	
マイコプラズマ PA	<40	直接 Coombs (+)
EBVNA	0.5	多特異性 (3+), 補体 (3+), 抗 IgG (-)
EBVCAG	0.8	間接 Coombs (-)
EBVCAM	0.1	C 3 64 mg/dL
CMV 抗原	(-)	C 4 10 mg/dL
パルボウイルス B19 IgM	0.28	補体価 20.8 mg/dL
抗核抗体	<40	ハプトグロビン <1 mg/dL
梅毒定性 (TPAb/RPR)	陰性	

表 1 溶血性貧血の原因鑑別のための検査結果
直接 Coombs 試験陽性, ハプトグロビン低値であった。

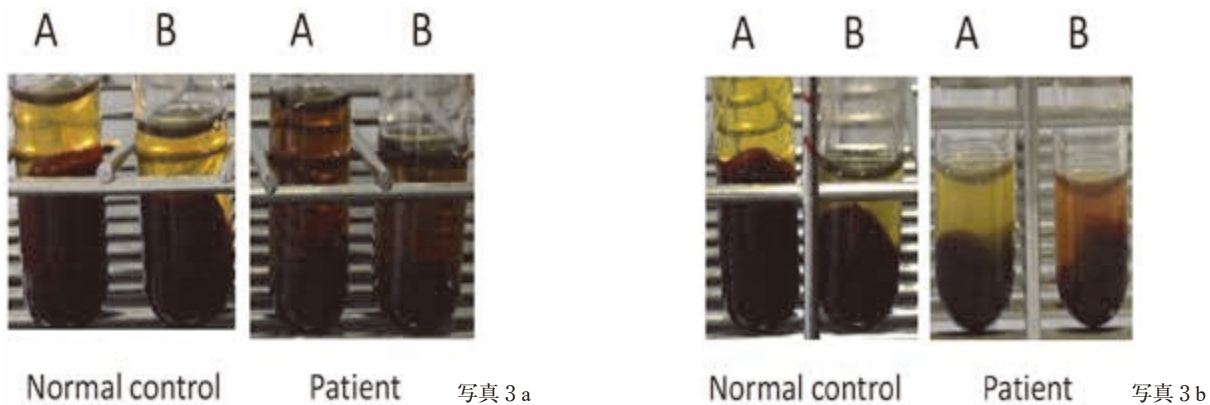


写真 3 DL 試験の結果

3 a: DL 試験 2 回目 (第 4 病日) A 冷却処理なし, B 冷却処理あり. A, B とも溶血が強く, 判定不能と判断した. 3 b: DL 試験 2 回目 (第 8 病日) A 冷却処理なし, B 冷却処理あり. 冷却処理した検体のみ溶血を認め, 陽性と判断した.

g/dL まで低下あり当院で赤血球 1 単位の輸血を行い, ハプトグロビンの低下を認めたため, 第 3-4 病日までハプトグロビン 2,000 U/day を投与した. AIHA 診断の流れを示す (図 1). 入院時の検査で直接 Coombs 試験陽性, 抗 IgG 陰性, 補体低値, 寒冷凝集反応 32 倍陽性であり, 温式 AIHA は否定的であり CAD もしくは PCH が疑われた. 診断の確定のため, 再度 DL 試験を施行した. 第 4 病日に 1 回目の DL 試験を行ったが, 患者血清は冷却検体とコントロール検体いずれも溶血所見となり, DL 試験は判定不能だった (写真 3 a). この段階では診断確定に至らなかったが, 溶血所見が強かったためプレドニゾン (PSL) を 1 mg/kg/day で開始とした. その後, 血液, 尿検査とも改善を認めた. 第 8 病日には尿潜血は消失し, PSL を 0.5 mg/kg/day に漸減とした. 第 8 病日に DL 試験を再施行し陽性となり PCH の確定診断となった (写真 3 b). 第 10 病日には黄疸や貧血などの症状はさらに改善し, PSL を終了して退院となった. 退院後は, 長袖・長ズボン・プールの禁止などの防寒に努めるよう指導した. 第 19 病日の外来受診時には, 直接 Coombs 試験も陰性となった. 第 40 病日には採血にてハプトグロビン 237 mg/dL

と上昇あり, 発症 3 ヶ月には症状再燃なく終診とした.

考 察

本症例は, DL 試験の結果 PCH と診断確定したが, 急性期に正確な検査ができず, 後日再度の検査を要した.

PCH は AIHA の中で約 1.0 % と稀な疾患で 5 歳以下に多く見られ, 約 77 % を占める [3]. 血清中に二相性溶血素 (Donath-Landsteiner 抗体) が検出され寒冷暴露が溶血発作の誘因となり, 血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす. PCH は二相性溶血が特徴で寒冷時に優先的に自己抗体と結合し効率的に補体が活性化され, 加温によって重度の血管内溶血を引き起こす. その条件を再現する方法で行う検査が DL 試験である. 患者血液 (抗凝固剤未添加) 5 ml を 2 本採取し, それぞれ 0 °C, 37 °C に 30 分静置する. その後, 2 本ともに 37 °C で 30 分静置として, 1000 g, 5 分で遠心し, 冷却分のみ溶血すれば DL 抗体陽性と診断できる [4, 5]. 本症例では, 初診時, 第 4 病日には溶血所見が強かったため 0 °C, 37 °C に静置した双方の検体で溶血を認め, 診断が不可能であった. そのため, 第

8病日に再度DL試験を行い、陽性となったためPCHと確定診断をした。DL試験は外注検査機関では行っておらず、各施設で行う必要がある。冷式AIHAの発生率が低いことから、各施設におけるDL試験の施行頻度も低いことが予想され、診断を正確に行うことの妨げになっている可能性がある。DL試験はPCH診断の唯一の方法であるため試験の精度を高める工夫が必要である。また、当院での1回目の検査の際はDL試験時の採取された血液検体を検査室へ運搬する際、保温しておらず寒冷暴露されてしまった可能性が考えられた。2回目のDL試験時は検体を37℃で保温を保てるように保温剤と共に検査室へ運搬するようにした。急性期は溶血が強いためDL試験が判定不能になることがあり、時期を変えて数回実施することが必要と考えられた。

通常、冬季の寒冷暴露を契機として発症することが多い本症であるが、春先や夏場でも発症をきたす報告も認めている [6]。原因としては古典的には梅毒性PCHが多かったが、近年では水痘、流行性耳下腺炎、麻疹、伝染性単核球症などの先行感染の後に起こる非梅毒性PCHが増えている [7]。本症例は明らかなウイルスは特定できなかったが、先行感染として上気道炎を引き起こしていた。

治療は保温が主体となる。副腎皮質ステロイドが有用であるとの報告もあるが、その有用性は確立していない [4]。本症例では、溶血が強かったためプレドニゾロンを使用し、効果を認めた。

退院後の生活上の注意点としては寒冷暴露を避けることが重要となるが、本症例では発症が夏前であり、これからの室内の冷房対策のために長袖・長ズボンなどの着用を指示した。プールも禁止とした。

結 語

PCHの診断にはDL試験が必須であるが、急性期には溶血が強くと検査が正確にできない可能性がある。

文 献

1. Swann JW, Szladovits B, Glanemann B: Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors for Mortality in Cats with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *J Vet Intern Med*, **30**: 147 – 156, 2016.
2. Dressler DR: Ein Fall von intermittirender Albuminurie und Chromaturie. *Arch Pathol Anat Physiol*, **6**: 264 – 266, 1854.
3. 亀崎豊実, 梶井英治: クームス陰性自己免疫性溶血性貧血. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.21 血液症候群 (第2版), 345–349, 日本臨床社, 2013.
4. 金倉 譲, 亀崎豊実, 梶井英治, 他: 自己免疫性溶血性貧血 診療の参照ガイド (平成26年度改訂版). 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.
5. 豊辻智則, 亀崎豊実, 梶井英治: 専門医に紹介すべき貧血 自己免疫性溶血性貧血. *Mebio*, **28**: 72–81, 2011.
6. 森田慶紀, 久保美保, 斎藤公幸: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症の1例. *小児科臨床*, **58**: 113–120, 2005.
7. 草加陽子, 梶谷 喬: 非梅毒性発作性寒冷血色素尿症の1症例. *小児科臨床*, **44**: 2113–2116, 1991.

Abstract

UNDETERMINED DONATH-LANDSTEINER TEST FOR
ACUTE PHASE PAROXYSMAL COLD HAEMOGLOBINURIA

Shou NAKAYAMA¹⁾, Junji IKEDA¹⁾, Kiyotaka EDAMATSU²⁾, Shin-ichi TSUJIMOTO¹⁾,
Reo TANOSHIMA¹⁾, Akiko HAYASHI¹⁾, Masakatsu YANAGIMACHI¹⁾, Ryosuke KAJIWARA¹⁾,
Aki KAMIJO³⁾, Tetsunori FUNABIKI⁴⁾, Shin-ichiro WATANABE²⁾, and Shuichi ITO¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital*

²⁾ *Department of Clinical Laboratory, Fujisawa City Hospital*

³⁾ *Blood Transfusion & Cell Therapy Department, Yokohama City University Hospital*

⁴⁾ *Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital*

A three-year-old male patient was admitted to our hospital with gross hematuria, anemia, and jaundice after upper respiratory infection. Laboratory findings indicated either cold agglutinin disease (CAD) or paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) as differential diagnoses. The Donath-Landsteiner test performed on day 4 of admission showed hemolysis at both 0°C and 37°C, possibly because of active hemolysis in the acute phase. Prednisolone (1 mg/kg/day) was initiated. The Donath-Landsteiner test was positive on day 8 of admission, providing definitive diagnosis of PCH. Symptoms ameliorated with prednisolone and the patient was discharged on day 10. The patient has not developed any recurrence of symptoms. The Donath-Landsteiner test can be non-definitive in the acute phase of PCH.

