

e. 胸腺腫・赤芽球癆

胸腺腫を伴う PRCA と 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 (16)。

f. 骨髄異形成症候群

MDS では直接 Coombs 試験陽性が 8.1%に、他の自己抗体が 22.3% で陽性という (17)。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(とくに類皮腫)が多く、嚢腫や腺癌のこともある (18)。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が特徴的である。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。卵巣以外の嚢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 (19)。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、ひきつづく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 陽性の溶血亢進をおこすことがある。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 (20)。

2) 重症度基準

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 3)。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さしている。

表 3. 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の重症度基準

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。

4. 疫学

AIHAs (広義) は比較的まれな疾患である。研究班の昭和 49 (1974) 年度調査では (21)、溶血性貧血全病型の推定患者数は 100 万対 12~44 で、その約半数が後天性溶血性貧血であり、AIHAs 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、AIHAs (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)、PNH は 430 人 (380~490 人) であった。病型別比率は図 1 に示す通りで、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 (22)。欧米での年間発生頻度は数万対 1 とされるので、我が国のそれは数分の 1 程度と考えられる。温式 AIHA の特発性/

続発性は、わが国の集計では3～5/1とされるが(23, 24)、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(24)。全体での男/女は1/2～3で女性にやや多い(図2)。

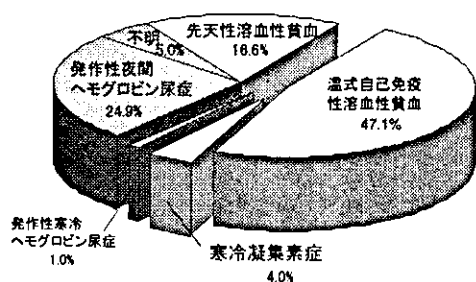


図1 溶血性貧血患者の病型比率
—平成10年度疫学調査による(22)

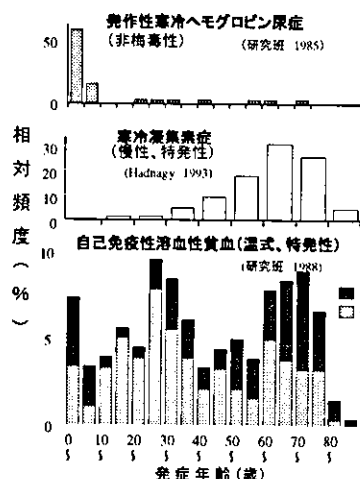


図2 AIHA3 病型の発症年齢分布
(24, 25, 27)

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(22)。

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(25)、続発性は小児ないし若年成人に多い(26)。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(27)。

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すで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ある。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(28)。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い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。その中で、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(29)。IgG抗体を結合した赤血球は貪食細胞のIgGFc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Ig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Ig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もつ。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(30)。

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おきない。IgG のみが検出される温式 AIHA の約 70% は Rh 特異性をもつとされている。これに対し、IgM 抗体では、1 分子でも補体の活性化がおこる。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。

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血管内溶血をきたす。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暴露され、血液の冷却によって冷式抗体が多量に赤血球に結合し、つ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。寒冷凝集素は健常者血清中にも低濃度ながら存在するが、体温条件では活性を示さず無害性である。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、これらに対する直接 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(31)、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おこす。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(32)。例えば、通常法(4℃、生理食塩水法)で 256 倍でも、22% アルブミン液で行うと凝集素価が上昇するのみでなく、反応温度域も広がり 37℃でも 32-16 倍の活性が残るので、アルブミン法による検討が勧められる。ステロイド薬への反応が良好な特徴がある。IgG や IgA 寒冷凝集素による症例も知られている(33)。

最も定型的なのは特発性慢性寒冷凝集素症であり、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。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 が多く、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いため溶血をおこしにくい傾向がある。

(2) Donath-Landsteiner 抗体(二相性溶血素)

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もつ他の IgM 抗体より強い溶血活性をもつ。DL 抗体は低温では凝集素活性も示す。P 抗原の分布密度が高いことが補体溶血をおこしやすきことと関連する。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、ウイルス感染後にみられる幼小児の病型をまれ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、その他のさまざまな血液型抗原も認識抗原となる。近年、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、バンド 3、グリコフォリン A などとの反応がみられ、とくに Rh ポリペプチドとの関係が深いことが確認された(34)。

Rh 血液型物質は 30kd のポリペプチド(Rh30)と豊富な糖鎖をもつ糖蛋白(Rh50)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 ポリペプチドは 12 個の膜貫通部分をもつ疎水性蛋白で、膜輸送に関わる可能性が強いが、その機能は明らかでない。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(35)。Rh ポリペプチドのエピトープ構造も解明されてきており、自己抗体出現の機序を知るのに有用と期待されている。

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 ポリペプチドの外面ループが形成する立体構造が抗赤血球自己抗体のエピトープとなるものと思われる(36)。

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(37)。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解離液を調製し、濃縮して抗体活性をみると自己抗体としての条件をみとることが確認される。

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(38)、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(39)。IgM と IgA 分子数も同時に検討したが高値例はなかった。梶井らが RIA 法で調べた結果では、健常者の結合 IgG 分子数は 10-58 で、平均 33 ± 13 、Coombs 陽性例では 141-12,421/赤血球、Coombs 陰性 AIHA では 123-271/赤血球であった(図 3)(40)。

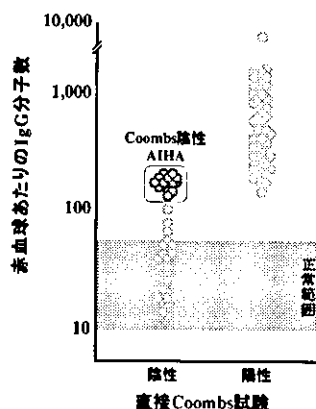


図 3 赤血球結合 IgG 分子数と Coombs 陰性 AIHA (40)

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(41)。一部の例では Coombs 試験が陽性を示し、他の場合も Polybrene 法など高感度法によれば陽性結果が得られる。

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。とく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。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は 32-48% で、サイズも 1-2 横指程度が多い(23, 42)。

特発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、特発性 AIHA の 10-20%程度

を占める(43)。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(44)。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

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 か月以内である。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある(26)。

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、下腿潰瘍はまれである。赤血球凝集のため注射針がつまって採血不能で気付かれることもある。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

現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている(26, 27)。

梅毒性の定型例では、寒冷暴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、倦怠感について、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、数時間つづく。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(45)。

小児期の感染後性病型には、発作性・反復性がなく、寒冷暴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(46)あるいはbiphasic hemolysin hemolytic anemia(47)と呼ぶべきとする考えもある。

成人の慢性特発性病型はきわめてまれである。気温の変動とともに消長する血管内溶血が長期間にわたってみられる。

8. 検査所見

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い(23)。診断時のヘモグロビン濃度は 2 峰性に分布した。MCV は高値に傾くが、ときに自己凝集による極端なみ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 111.3fl で、ときに 170fl 以上もみられた(24)。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、基礎疾患による骨髄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 と呼ばれ骨髄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る。網赤血球産生指数(reticulocyte production index, RPI)が 2.1 未満の症例が 37% を占めた(48)。この中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(49)。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。結合抗体量は老化赤血球で高く、幼若赤血球では低いことから、網赤血球の選択的な崩壊は考え難いとの観察もある。

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(50)。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 試験は陽性を示し、それは補体成分(主に C3d)による(45, 46)。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(45-47)。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(46, 51)。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) 骨髄所見

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

3) 血液生化学所見

溶血亢進を反映する所見がみられる。AIHAs 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 型優位で、I < IIが多い)、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る。

4) 鉄・赤血球動態

鉄・赤血球動態 ferro-erythrokinetics 検査は診断に必須でなく、また現在は行われませんが、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である(52)。 ^{51}Cr 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 $6.8 \pm 2.8\text{g/dl}$ の特発性 54 例では 9.6 ± 6.3 日であった(23)。

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(23, 42)。梅毒血清反応の生物学的偽陽性もみられる。

9. 治療

1) 治療計画の概要

AIHA の病因や病態発生は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、患者が個々にも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訳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、治療計画全体の中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応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、免疫抑制薬が三本柱であり、副腎皮質ステロイド薬が第 1 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 2 次選択であろう。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数カ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。2/3 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原則である。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】。現在までに広く受け入れられてきた治療の枠組みを図 4 に示す。

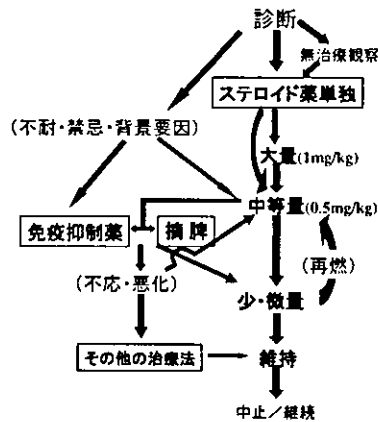


図 4 温式 AIHA の治療計画：標準的に採用されている治療計画であり、研究班の前方視研究で設定した。ステロイド薬の投与量はプレドニゾン換算 1 日量 (mg/kg) を示す。

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 mg/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 週間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、高齢者ではとくに感染・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。とく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（prednisolone 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（40 mg、4 日間、4 週毎）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(53)。

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方がよいとされる。はじめの 1 か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 位のペースで減量し、15–10 mg/日の初期維持量に入る。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、その際は一旦中等量まで増量する(42)。

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 5 mg/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 試験が陰性化し数か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一旦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つづける場合も Coombs 試験の結果によらず一旦中止を考慮するが、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 週毎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、寛解を得た後、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、2/3 次選択である免疫抑制薬や摘脾の採用を積極的に考える【Ⅲ】。

(2) 免疫抑制薬

ステロイド薬に次ぐ薬物療法として、シクロホスファミドやアザチオプリン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、副作用が無視できぬとき、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併用の形で開始される。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か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合理的とされる。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(24)。

(3) 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、症例毎に選択する。わが国では特発性 AIHA の約 15% で摘脾が行われ、選択順位は 2/3 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 か月)および長期(6 か月~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(54)。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)。欧米での摘脾率は 25-57% である。摘脾後に Coombs 試験が陰性化することがある。長い時間枠の中で適切に、また積極的に採用すべきであろう。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。

(4) 輸血・血漿交換

激症例に試みて救命的な効果のみたとの報告もあるが、血漿交換や交換輸血が必要となることは少ない。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(55)。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もち、したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある。

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、他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、過剰に恐れるには当たらないとの考えもある(56)【Ⅲ】。また、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が(57)、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。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。安全な輸血のため、輸血用血液の選択について予め輸血部門と緊密な連絡を取ることが勧められる。

(5) 不応・再発例への対応

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。難治性 ITP に対して行われた方法であるが、我が国では検

証されていない。

最近、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、関連死亡がでて中止された。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5/9例で完全寛解が得られ、死亡はなかった(58)【Ⅲ】。長期成績とともに救援療法としての位置づけに関心が持たれる。

(6) その他の治療法

a. 免疫グロブリン製剤(*)

難治例に400-1,000mg/kg, 5-7日間連日静注がなされ、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。乳幼児での有効性がより高く、成人では低い【Ⅳ】。費用-効果面からも標準的治療法とはいえない(59)。

b. 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(60)。3-4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】、保険適応はない。

c. シクロスポリン(CyA) (*)

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CyAを加えた群で比較すると、寛解率、再発率ともにCyAの併用効果が認められた(61,62)。CyA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。CyAの位置づけを、2/3次選択の免疫抑制薬とするか、不応・再発例に対する3/4次選択とするかについてはまとまった検討成績がない【Ⅳ】。

d. 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。

e. ビンカアルカロイド(*)

ITPの場合と同様に血小板に結合させたり、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(63)。

f. 不応例に対するその他の薬物療法

小児Evans症候群の治療計画として数種の治療法を組み込む方法がパイロット試験として試みられた。IVIg、静注ステロイド薬、ビンカアルカロイド、ダナゾール、CyAを順次採用し良好な成績を得たという。摘脾は含めていない(64)。

g. 新しい治療法

ヒト化抗CD20モノクローナル抗体(rituximab) (*) 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、難治性自己免疫疾患に試みられている。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(65)【Ⅲ】。成人の難治性AIHAにも試みられ、有効性が認められる(66)【Ⅳ】。新しい治療アプローチとして今後適切な評価と位置づけが必要となる。

同じく、ヒト化抗CD52モノクローナル抗体(alemtuzumab, Campath-1H) (*) も一部の難治性自己免疫疾患に試みられ、有効性が報ぜられている(67)【Ⅳ】。

Mycophenolate mofetil(*)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(68)【Ⅳ】。

これらの治療法は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援療法として当面は位置づけ、注意深い経験の集積をまって妥当な位置づけをしてゆく必要がある。

3) 冷式抗体によるAIHAの治療

CADおよびPCHの治療管理では、保温がもっとも基本的である。室温・着衣・寝具などに十分な注意を払い身体部分の露出や冷却を避ける。輸血や輸液の際の温度管理も問題となる。CADに対する副腎皮質ステロイド薬の有効性は温式AIHAに比しはるかに劣るとされるが、激しい溶血の時期には短期間用いて有効と判定されることが多い。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(32)。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。

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。シクロホスファミド 300-400 mg 静注、週 1 回や 500-600 mg +メチルプレドニゾン 500 mg(*)、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(69)が、効果は一定せず多くは期待できない【IV】。ダナゾール 600-400 mg(*)を数年間投与し有効であったとの報告もある(70)【IV】。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考えられる。外科手術に先立って行うこともある。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。温暖地への転地も考慮される。

最近、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(71)【IIb】。Rituximab を 375 mg/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 か月であった。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他の CD20+B 細胞リンパ腫と類似のものである。

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。

小児で急性発症する PCH は寒冷暴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性となる。

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。赤血球結合抗体量を経時的に追跡すれば溶血の推移を把握できる。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(72)。

1) 温式 AIHA

一般論として、小児と成人では臨床経過に顕著な差がみられる。

(1) 小児例の臨床経過

小児の AIHA は概して急性一過性の経過をとり、しばしばヘモグロビン尿を呈するが、多くは 3 か月までに自己限定的に終息する。その傾向は、感染に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(73, 74)。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(75, 76)。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。冷式 AIHA も 5 歳未満の幼少児に多い。DL 抗体陽性例ではヘモグロビン尿が特徴的である。小児 AIHA では摘脾も有効性が高い(73)。

(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他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(77)。病像移行は 10-20 年までに約 30%にみられ、半数以上が SLE である(78, 79)。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 か月(9-76 か月)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(82)。

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(72, 80)、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つづく(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(78,79)。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、高血圧、血栓性静脈炎、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 は良性単クローン性疾患と理解すべきであり、悪性リンパ増殖性疾患とは区別する。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ものもある(81)。他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。

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(47)。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(46)。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5)(24,78)。陰性化しなくても次第に溶血が鎮静化することもまれでない。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(72)。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、発症のし方(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6)(24)。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(78)。

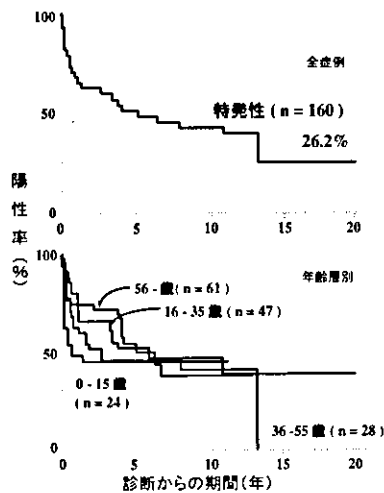


図5 特発性温式 AIHA における直接 Coombs 試験の陰性化: 上段は全症例、下段は年齢層別に示した(82)。

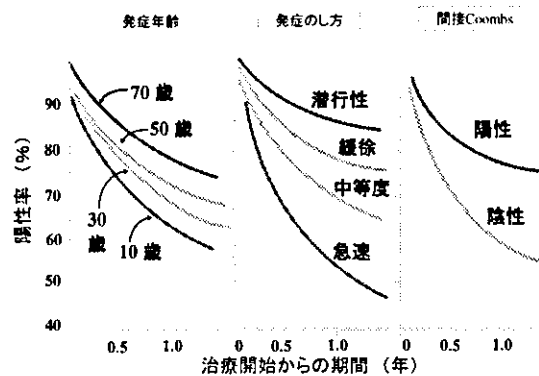


図6 直接 Coombs 試験の陰性化に関連する要因: 特発性温式 AIHA で治療から1.5年までの陰性化について検討した(24)

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 7)と続発性(図 8)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 4 に対比して示す(78)。

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(72, 80)。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】。

我が国の温式 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 9 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(82)。

表 4 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(78)

	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. 初期プレドニロン	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: 93% (85%) 5年: 80% (60%) 10年: 71% (47%) 20年: — (-)
7. 直接Combs 試験の寛生化率 (特発性) (K-M法) 全症例 (56歳以上)	2年: 15% (15%) 5年: 25% (23%) 10年: 33% (40%) 20年: 43% (-)	2年: 33% (23%) 5年: 48% (17%) 10年: 53% (62%) 20年: — (-)
8. 摘脾実施例数(特発性)	24例(15.8%)*	20例(12.5%)
9. 免疫抑制剤使用例数 (特発性)	55例(36.2%)*	33例(20.6%)
10. 病癒率 (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13% 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

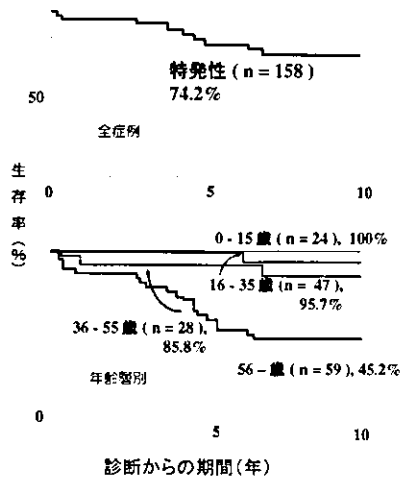


図7 特発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例、下段は年齢層別に示した(82)。

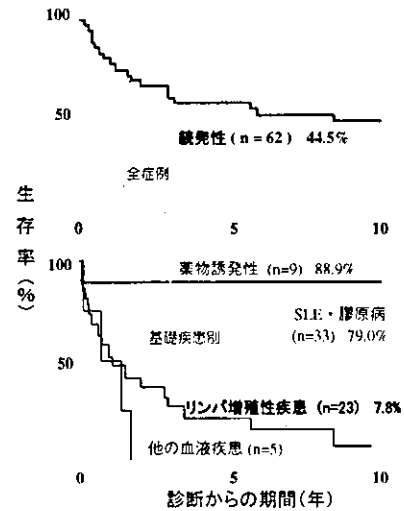


図8 続発性温式 AIHA の生存率曲線：
上段は全症例、下段は基礎疾患別に示した(78)。

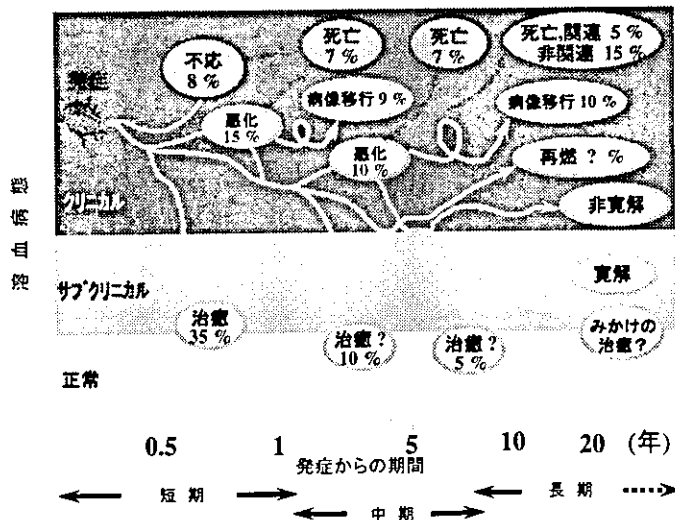


図9 特発性温式 AIHA の長期経過と自然歴：前方視集団の追跡調査で得られた成績の概要をまとめた(82) 図右端の非寛解、寛解、みかけの治癒は10年以上生存した症例のそれぞれ25%、60%、15%である。

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、とくに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るなど、病因解明の基礎となる重要な知見が集積された。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して期待される。

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(rituximab)などはそれぞれにある程度限定されたターゲットをもち、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、アメリカ、ヨーロッパで比較的短期間の中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)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 免疫性溶血性貧血. 血液病学 第 2 版(編 三輪史朗、青木延雄、柴田昭) 文光堂 712-757, 1995
2. Dacie J : The haemolytic anaemias. vol 3. The auto-immune haemolytic anaemias. 3rd ed. Churchill Livingstone, Tokyo, 1992
3. Petz LD, Garratty G : Acquired immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone, New York, 1980
4. 三輪史朗：総括研究報告 昭和 49 年度報告書 1-4, 1975
5. 前川 正：溶血性貧血分科会長報告. 平成 2 年度報告書 64-70, 1991
6. 小峰光博：総括研究報告 平成 16 年度報告書 2005(印刷中)
7. Dacie JV, Worlledge SM : Auto-immune hemolytic anemia. Prog Hematol 7:82-119, 1969
8. Engelfriet CP, Overbeeke MAM, von dem Borne AEG Kr : Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 29 : 3-12, 1992
9. Shulman IA, et al : Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA 253:1746-1748, 1985
10. Kajii E, Miura Y, Ikemoto S : Characterization of autoantibodies in mixed-type autoimmune hemolytic anemia. Vox Sang 60:45-52, 1991
11. Worlledge SM : The interpretation of a positive direct antiglobulin test. Br J Haematol 39 : 157-162, 1978
12. Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al : Positive direct antiglobulin test in normal individuals. Vox Sang 38 : 99-105, 1980
13. Jones SE : Autoimmune disorders and malignant lymphoma. Cancer 31 : 1092-1098, 1973
14. Xiros N, Binder T, Anger B, et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. Eur J Haematol 40: 437-441, 1988
15. McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, et al : Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. Transfusion 26:405-409, 1986
16. Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, et al : Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. Br J Haematol 68 : 473-477, 1988
17. Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, et al : Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I Serum immunoglobulins and autoantibodies. Br J Haematol 63:143-147, 1986
18. 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 105:567-571,

1996

19. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK : Erythrocyte autoantibodies, autoimmune hemolysis and pregnancy. *Vox Sang* 43 : 169-176, 1982
20. Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM, et al : Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation* 43: 163-164, 1987
21. 三輪史朗、野見山一生、青木国雄、他：溶血性貧血に関する全国疫学調査. *日本医事新報* 2746 : 24-31, 1976
22. 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) 31-88, 2000
23. 小峰光博、佐藤貞夫、八代邦彦、他：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 41-55, 1976
24. 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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 206-207, 1988
25. Hadnagy C: Age-wise distribution of idiopathic cold agglutinin disease. *Gerontol* 26:199-201, 1993
26. 前川 正、小峰光博、新井利政、他：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 115-127, 1979
27. 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 (PCI) の現況について. 昭和 59 年度報告書 485-493, 1985
28. 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* 335:1643-1649, 1996
29. Engelfriet CP, von dem Borne AEG : Autoimmune haemolytic anaemia : serological and immunological characteristics of the autoantibodies : Mechanisms of cell destruction. *Ser Haematol* 7 : 328-347, 1974
30. 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* 37: 137-144, 1977
31. Rosse WF, Adams JP : The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood* 56 : 409-416, 1980
32. Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M : Low-titer cold-hemagglutinin disease: Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *N Engl J Med* 296: 1490-1494, 1977
33. Silberstein LE, Berkaman EM, Schreiber AD : Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med* 106:238-242, 1987
34. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al : Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest* 91:1672-1680, 1993
35. 梶井英治：最新 血液型学. 南山堂 1998
36. Iwamoto S, Kamesaki T, Oyamada T, et al : Reactivity of autoantibodies of autoimmune hemolytic anemia with recombinant rhesus blood group antigens or anion transporter band3. *Am J Hematol* 68:106-114, 2001
37. Gilliland BC : Coombs-negative immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*
38. Rosse WF : The detection of small amounts of antibody on the red cell in auto-immune hemolytic anemia. *Ser Hematol* 7 : 358-366, 1974
39. 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* 33 :466-471, 1993
40. 梶井英治、小山田隆、近江俊徳、他：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 208-209, 1996
41. 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* 28:217-224, 1975
42. 厚生省研究班昭和 59 年度 42. 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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) 447-465, 1985
43. 前川 正、小峰光博、成内秀雄、他：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 3

- 43-350、1986
44. 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* 4:1196-1213, 1949
 45. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK : Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. *Acta Haematol* 68:268-277, 1982
 46. Wolach B, Heddle N, Barr RD, et al : Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 48 : 425-434, 1981
 47. Sabio H, Jones D, McKie VC : Biphasic hemolysin hemolytic anemia: Reappraisal of an acute immune hemolytic anemia of infancy and childhood. *Am J Hematol* 39:220-222, 1992
 48. 小峰光博、他: 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 429-432, 1977
 49. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA : Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: Analysis of 109 cases. *Blood* 69:820-826, 1987
 50. Bessman JD, Banks D : Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol* 74:797-800, 1980
 51. Hernandez JA, Steane SM : Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol* 81:787-789, 1984
 52. 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 34-51、1987
 53. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al : Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 98:860-862, 1997
 54. 前川 正、小峰光博、宮尾誠一、他 : 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 316-324, 1981
 55. Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, et al. : Patients with red cell autoantibodies : selection of blood for transfusion. *Clin Lab Haematol* 10:257-264, 1988
 56. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C : Blood transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 340:1515-1517, 1992
 57. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al : Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 44:67-72. 2004
 58. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al : High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 100:704-706, 2002
 59. 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* 44 : 237-242, 1993
 60. Pignon J-M, Poirson E, Rochant H : Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 83:343-345, 1993
 61. Emilia G, Messora C, Longo G, et al: Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 93:341-344, 1996
 62. 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* 22:581-583, 2001
 63. Ahn YS, Harrington WJ, Byrnes JJ, et al : Treatment of autoimmune hemolytic anemia with vinca-loaded platelets. *JAMA* 249:2189-2194, 1983
 64. Scaradavou A, Bussel J: Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:290-295, 1995
 65. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 101:3857-3861, 2003
 66. Webster D, Ritchie B, Mant MJ : Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *Am J Hematol* 75:258-259, 2004
 67. 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* 70:319-321, 2003
 68. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 117:712-715, 2002

69. O'connor BM, Clifford JS, Lawrence WD, et al : Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease. *Ann Intern Med* 111:255-256, 1989
70. Geffray E, Najman A : Efficacy of danazol in autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins. 4 cases. *Presse Med* 26 : 1472-1475, 1992
71. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al : Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease:a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 103:2925-2928, 2004
72. 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* 33: 897-901, 1992
73. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, et al : Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol* 72 : 245-257, 1984
74. 宮崎澄雄 : 小児貧血の臨床. *日本医事新報* 3408:23-27, 1989
75. Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, et al : Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol* 34 : 511-520, 1976
76. Habibi B, Homberg J-C, Schaison G, et al : Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am J Med* 56: 61-69, 1974
77. Kamiyama R, Saitoh K, Hirokawa S, et al. : Two patients with autoimmune disease developing into non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol Jpn* 49:915-921, 1986
78. 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他 : 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 63-67, 1998
79. 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他 : 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 83-86, 1999
80. 前川 正、小峰光博、唐沢正光、他 : 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 134-135, 1990
81. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al : Cold haemagglutinin disease:clinical significance of serum haemolysins. *Clin Lab Haematol* 22:337-344, 2000
82. 小峰光博、原田浩史、三輪史朗、他 : 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 64-66, 1997

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者 小 峰 光 博

PNH の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

平成 17 (2005) 年 3 月

1. 緒 言
 - 1) はじめに
 - 2) 作成法
 - (1) 構成メンバー
 - (2) 信頼度 (エビデンスレベル)
2. 定義 (疾患概念)
3. 診断基準
病型分類
4. 重症度基準
5. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 臨床病歴と自然歴
 - 3) 自然寛解
 - 4) 死因
 - 5) 生存期間
 - 6) 長期予後
6. 病因・病態
 - 1) 溶血機序
 - 2) 病因遺伝子
 - 3) PNH クローン拡大機序
7. 症 状
 - 1) 溶血 (ヘモグロビン尿)
 - 2) 造血不全
 - 3) 異常造血
 - 4) 血栓症
8. 検 査
 - 1) フローサイトメトリ
 - (1) PNH タイプ血球の検出法
 - (2) PNH タイプ血球の推移と臨床症状
 - (3) 微少 PNH タイプ血球の意義
9. 治療指針
 - 1) 治療薬・治療法
 - (1) 副腎皮質ステロイド薬
 - (2) 蛋白同化ステロイド薬
 - (3) 免疫抑制剤
 - (4) 輸血療法
 - (5) 造血幹細胞移植
 - (6) 鉄剤・葉酸
 - 2) 治療方針
 - (1) 溶血発作の治療
 - (2) 血栓の予防と治療
 - (3) 造血不全の治療
 - (4) 妊娠の参照ガイド
 - (5) 小児患者の参照ガイド

参考文献

1. 緒言

1) はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、昭和49（1974）年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」（班長 三輪史朗）によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る30年間にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。PNHは頻度は低いが特徴的な臨床像によってとらえられ定義づけられてきた。溶血性貧血の一病型としてのみでなく、骨髄不全をきたす幹細胞異常としての側面を併せ持つ。現在研究班が用いている診断基準は、平成2

（1990）年に設定されたもので、溶血性貧血としての枠の中で、赤血球の補体感受性亢進を示すことが求められている。平成5（1993）年の木下らのグループによる*PIG-A*遺伝子変異の発見とそれに引き続く分子生物学的な研究は、この謎に満ちた疾患の理解を一変させたといつてよいであろう。平成13（2001）年には国際シンポジウム「PNHと近縁疾患：分子病態の視点から」が東京で開催され、世界の代表的研究者が一堂に会し、国際協調の気運が生まれた。平成15（2003）年には、Duke Symposium on PNHが持たれ、国際研究協力を目的とした国際PNH専門家会議（International PNH Interest Group, I-PIG）が組織された。これには我が国からも多数のPNH研究者が参加している。I-PIGはまず、国際的に共通する診断基準と診療ガイドラインの作成をめざし、それをコンセンサス・ペーパーとして公表する準備を進めている。

この「PNHの診療の参照ガイド」は、このような国際的な潮流と同調する形で作成された経緯があるが、平成11年度～16年度に行われた「厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班」の6年間の調査研究活動を総括する意味合いも併せ持つており、その意味で我が国独自のものでもある。国際共同研究を含むこれからの研究成果によって、とくに患者の治療管理の項が大きく書き改められることが期待される。

2) 作成法

厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究班」（班長 小峰光博）の研究者を中心に、我が国のPNH研究者の参加を得て、診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループを編成し、Evidence-based Medicine（EBM）の考え方に沿ってできるだけ客観的なエビデンスを抽出するように文献評価作業を進めた。

ワーキンググループで作成された案は、上記研究班と重点研究「骨髄異形成症候群に対する画期的治療法に関する研究班」（班長 三谷絹子）との平成16年度合同班会議総会に提示され、検討のうえ承認された。

(1) 構成メンバー

PNHの診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループのメンバーは以下の通りである。

PNHの診断基準と診療ガイドライン作成のためのワーキンググループ

金倉 譲 （大阪大学医学部分子病態内科）
 西村純一 （デューク大学医学部内科）
 木下タロウ （大阪大学微生物病研究所免疫不全）
 井上徳光 （大阪府立成人病センター研究所分子遺伝学部門）
 金丸昭久 （近畿大学医学部第3内科）
 七島 勉 （福島県立医科大学第1内科）
 中熊秀喜 （和歌山県立医科大学血液内科）
 川口辰哉 （熊本大学医学部第2内科）
 中尾眞二 （金沢大学医学部細胞移植学）
 朝長万左男 （長崎大学原研内科）
 小島勢二 （名古屋大学医学部成長発達医学）
 寺村正尚 （東京女子医科大学血液内科）
 二宮治彦 （筑波大学血液病態制御医学）
 小峰光博 （昭和大学藤が丘病院内科）