

症例報告

マイコプラズマ感染による続発性低力価寒冷凝集素症が疑われた1例

小林 信吾*, 櫻井 淑男, 森脇 浩一

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

比較的稀な疾患である自己免疫性溶血性貧血のうち、冷式抗体による溶血の発生頻度は極めて稀である。我々は、マイコプラズマ感染に続発した溶血性貧血、中でも低力価寒冷凝集素症が強く疑われた症例を経験した。症例は3歳男児。有熱性のけいれん重積で他院に入院となり、入院時に貧血と肉眼的血尿及び腎障害を認めたため当院に転院した。検査上、逸脱酵素の上昇、ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下、補体の低下、ヘモグロビン尿を認め、溶血性貧血が疑われ、更に直接クームス試験が補体のみで陽性であり、冷式抗体による溶血と診断した。寒冷凝集素価は512倍と高値であり、発作性寒冷ヘモグロビン尿症は直接Donath-Landsteiner試験で否定されたため、低力価寒冷凝集素症を強く疑った。更に先行感染として*Mycoplasma pneumoniae*がLAMP法で陽性であった。マイコプラズマ感染に続発する寒冷凝集素症は数週間で自然軽快すると言われており、本症例も一度赤血球輸血を要した以外は保温と経過観察のみで軽快した。

J Saitama Medical University 2017; 44(1): 27-31
(Received March 27, 2017 / Accepted May 1, 2017)

Keywords: cold agglutinin disease, autoimmune hemolytic anemia, mycoplasma

はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) は発生頻度が低い疾患であり、さらにこのうちの一病型である冷式 AIHA となると極めて稀な疾患である¹⁾。冷式 AIHA 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) に分類される。いずれも先行感染に続発することがあり、前者はマイコプラズマ、EBウイルス、サイトメガロウイルスとの関連が、後者は何らかのウイルス感染との関連が言われている。また急激に進行する貧血、血尿、更には腎障害を伴い、血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) のように腎代替療法を早期に考慮するような疾患との鑑別を要することがある。

マイコプラズマ感染症は小児期に多く、主には肺炎を生じる感染症である。しかし肺以外の臓器障害の報告も多く、その機序は菌体による直接障害、免疫応答による間接障害、これらの機序による血管炎や血栓・塞栓による血管閉塞による障害のように多様な病状を呈することがある感染症である。

今回我々はマイコプラズマ感染に続発した低力価 CAD

が考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 3歳4ヶ月 男児 体重14 kg

既往歴 : 単純型熱性けいれん 2回

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 7月某日発熱と咳嗽にてA診療所を受診、クラリスロマイシンを含む内服薬が処方された。症状は持続し、第4病日にB病院にてトスフロキサシンなどが処方され、更に第6病日に同病院でミノサイクリン、プレドニゾロンなどが処方された。第7から8病日は一旦解熱したが第9病日に再度発熱した。第10病日に強直性けいれん重積を生じC病院へ救急搬送され入院した。入院時に暗赤色の肉眼的血尿を認め、血液検査で貧血 (Hb 9.3 g/dl)、逸脱酵素の上昇 (AST 76 U/L, LDH 1632 U/L)、腎障害 (Cr 0.63 mg/dl, BUN 21.8 mg/dl) を認め、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) などが懸念されたため同日当院小児救命救急センターへ転院搬送となった。

入院時所見 : けいれんは前医でミダゾラム投与により頓挫しており、当院入院時の意識は清明。体温 38.1℃。呼吸数 25 / 分。脈拍数 130 / 分。血圧 126 / 67 mmHg。身体所見に特

* 著者 : 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田辻道町1981 Tel: 049-228-3882 Fax: 049-228-3881
E-mail: shingok@saitama-med.ac.jp [平成29年3月27日受付 / 平成29年5月1日受理]
○ 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

記すべきことを認めなかったが, 前医から挿入されていた尿道留置カテーテル内に暗赤色の肉眼的血尿を認めた。

入院後経過: 検査結果を表1に示す。貧血は前医での値から更に増悪を認めていた。網状赤血球の上昇は認めなかった。LDHやASTなどの逸脱酵素の上昇, ビリルビンの上昇, ハプトグロビンの低下, 補体の低下を認め, 尿検査では潜血反応陽性だが沈渣で赤血球を認めずヘモグロビン尿と考えられた。以上の所見と先行感染を認めることからAIHAを疑い, 更に直接クームス試験が補体のみで陽性であったため, 冷式AIHAと考えた。CrやBUNは3歳児の基準範囲を超えて高値であり, 蛋白尿を伴う腎障害を認めたが, 一方で血小板の低下は認めず, TMAの病態は否定的であった。寒冷刺激を避けることに注意し経過観察の方針とし, 他の検査結果を待つこととした。

診断に関する検査結果のまとめを表2に示す。寒冷凝集素価は512倍と高値であった。先行感染症として *Mycoplasma pneumoniae* がLAMP法(C病院にて第10病日に検査提出)で陽性であり確定的であった。PCHを診断するための直接Donath-Landsteiner(DL)試験では0℃での有意な溶血反応を示さず(図1)否定的な結果であった。その他の鑑別疾患について, 血小板が減少していなかったことに加え, 病原性大腸菌O157リボ多糖を認めなかったこと, ADAMTS13が低下していなかったこと, 赤血球表面マーカーの解析, 抗核抗体, 抗好中球細胞質抗体, 溶連菌関連抗体の結果から溶血性尿毒症症候群(HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 全身性エリテマトーデス, ANCA関連腎炎, 急性糸球体腎炎はいずれも否定的であった。

表1. 入院時検査結果

【血算】		【生化学】		【動脈血ガス】room air	
WBC	12.8 × 10 ³ /μL	CK	177 U/L	pH	7.403
RBC	2.87 × 10 ⁶ /μL	AST	410 U/L	pCO ₂	25.5 mmHg
HGB	7.9 g/dL	ALT	81 U/L	pO ₂	127 mmHg
HCT	23.3 %	LDH	2637 U/L	HCO ₃ ⁻	15.6 mmol/L
MCV	81.2 fL	Cr	0.57 mg/dL	BE	-7.8 mmol/L
MCH	27.5 pg	BUN	26 mg/dL	Glu	79 mg/dL
MCHC	33.9 g/dL	Na	141 mEq/L	Lac	0.9 mmol/L
PLT	19.8 × 10 ⁴ /μL	K	4.4 mEq/L	【尿】	
網赤血球	1.7 %	T-Bil	3.2 mg/dL		
破碎赤血球	0.1未満 %	D-Bil	1.3 mg/dL		
直接クームス	陽性	CRP	4.7 mg/dL	色調	濃褐色
IgG	-	C3	49.5 mg/dL	蛋白	2+
C3d	2+	C4	6.8 mg/dL	潜血	+3 OVER
間接クームス	陰性	Hp	7.0未満 mg/dL	ウロビリノーゲン	NORMAL
				赤血球	1未満 /HPF

Hp: ハプトグロビン

表2. 診断に関する検査結果

【冷式AIHAについて】		【その他の鑑別について】	
寒冷凝集素	512倍	O-157 LPS	陰性
マイコプラズマ	LAMP 陽性	ADAMTS13	
抗体価	5120倍	活性	78.5% (70-120%)
CMV IgM抗体	陰性	インヒター	0.5BU/mL未満
EBV IgM抗体	陰性	赤血球表面マーカー	
EBNA抗体	(±)	CD55	98.6%
直接DL試験	陰性	CD59	100%
		抗核抗体	80倍未満
		PR3-ANCA	1.0未満 U/mL
		MPO-ANCA	1.0未満 U/mL
		ASO	12未満 IU/mL

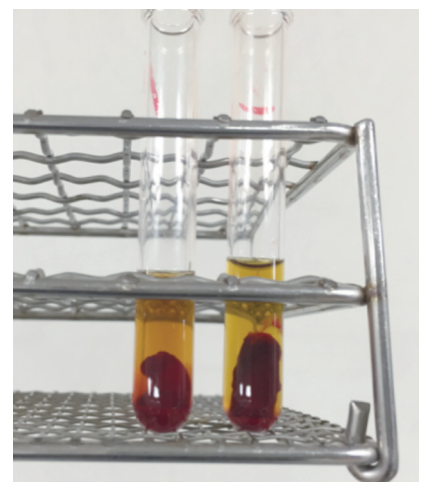


図1. 直接Donath-Landsteiner試験。左: 0℃に30分静置後, 37℃で30分静置し遠心したもの。右: 37℃に30分静置後, 37℃で30分静置し遠心したもの(コントロール)どちらも有意な溶血を認めない。

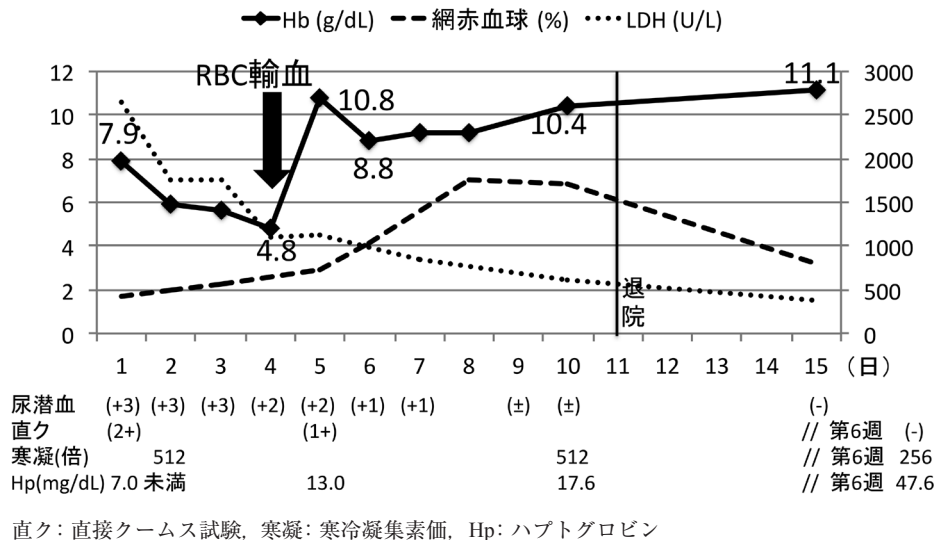


図 2. 入院後経過.

入院後経過を図2に示す。第11病日には肉眼的血尿は消失し、逸脱酵素の改善傾向を認めた。貧血の進行は第11から13病日にかけては緩やかになっていったが、頻脈(110/分台→140/分台)と乳酸値の上昇(0.8→2.8 mmol/L)を伴ったため赤血球輸血(2単位)を行なった。第14病日には網状赤血球の上昇を認め、直接クームス試験1+と反応は弱まり、以降は貧血の進行を認めなくなった。尿潜血反応も次第に陰性化し、第20病日に軽快退院とした。退院後5ヶ月以上の経過追跡を行なっているが再燃はしていない。

考 察

マイコプラズマ感染症に続発した稀なCADと考えられる症例を経験した。

CADは冷式抗体によるAIHAである冷式AIHAの一種である¹⁾。冷式AIHAはCADとPCHに分類され、急激に進行する貧血、血尿、更には腎障害を伴うこともあり、TMAとの鑑別を要することがある。本症例では溶血性貧血と腎障害を認めたが血小板減少がないことと直接クームス陽性でAIHAがより疑われたためTMAは否定した。溶血により腎障害が生じる機序として、ヘム色素含有タンパク質による①尿細管の閉塞、②直接的な近位尿細管障害、③血管収縮による髄質外側の血流減少、が報告されている。CADの溶血は主に腎障害が起きにくい血管外溶血とされているが、急速な発症の場合は血管内溶血も起こり急性腎不全を生じうる。本症例の貧血の進行は急激であり、上記の機序で腎障害を生じたものと考えられる²⁻⁴⁾。

冷式AIHAの診断は、溶血性貧血を認めた際の直接クームス試験において補体のみで反応を認めることでなされる。ここで寒冷凝集素価が1000倍を越えればCAD、直接DL試験が陽性であればPCHと確定診断される。寒冷凝集素は力価が低くても30℃で活性を示せば臨床症状をきたしうするため、30℃以上で凝集活性がある場合には低力価

CADと診断される^{1,5)}。本症例は温度作動域の試験を施行しなかったが、直接クームス試験で補体のみ陽性で、更に直接DL試験が陰性でPCHが否定されたので、低力価CADと診断した。

AIHA自体が比較的稀な疾患であるとされている中、CADはその4.0%と報告されている⁶⁾。本邦におけるマイコプラズマ感染症に続発したCADの論文報告を医中誌で検索すると、1977年以降11件(12例)、このうち小児例は3件(4例)のみであった⁷⁻⁹⁾。そのうち3例は肉眼的血尿を契機に入院しており、4例とも入院時に貧血を指摘され、直接クームス試験が補体でのみ陽性、寒冷凝集素価、PCHの否定によりCADと診断されていた。本症例でも肉眼的血尿が溶血性貧血の初発症状であり、同様の手順によりCADの診断に至った。寒冷凝集素価は1000倍を超えるとCADと診断されるが、1000倍未満であっても温度作動域が30℃以上で凝集活性を示せば低力価CADと診断される。本症例の寒冷凝集素価は512倍であり低力価CADと考えたが、マイコプラズマ感染後などの続発性CADでは特発性CADに比べ寒冷凝集素価は低い傾向があり¹⁰⁻¹²⁾、症例報告4例中3例で1000倍未満であった。

感染に続発したCADの自然経過は良好であり2-3週の経過で消退し再燃しないと言われている¹⁾。治療は症例報告4例中1例でステロイドと赤血球輸血がなされていた(同一症例)が、その他3例では保温に注意しつつ経過観察され、自然軽快しており再燃の記載はない。本症例では早期より溶血の病勢は軽快傾向と考えステロイド投与は行わず経過観察とした。入院4日目(第13病日)に赤血球輸血を要したが、以降の経過からは自然軽快した病態であったと評価できる。

感染症に伴って発症するCADにおいて、抗菌薬治療でCAD発症を予防できるかは定かではない。症例報告4例中2例でCAD発症前から抗菌薬が投与されていたにもかかわらず

ならずCADの発症に至った。本症例では入院前10日間の抗菌薬治療がすでになされていた状況で、入院時呼吸困難などの気道感染症状に乏しく胸部X線所見で肺炎像を認めなかったことなどから、細菌感染の根拠が乏しいと考え入院直後は抗菌薬を投与せずに経過観察した。以降の炎症マーカー（白血球数, CRP）も低下傾向を示していた。また本症例は入院前にステロイドが処方されているが、抗菌薬の処方歴からはマイコプラズマをターゲットにしていると推測されるためマイコプラズマ感染による過剰免疫応答に対してのステロイド処方だったのだろうと推測している。溶血発症前にステロイドを投与された症例は過去の報告にはないため、ステロイド投与が溶血発症を予防する効果があるかどうかについても今後の症例の蓄積が必要である。また入院時に溶血性貧血としてはそれほど網赤血球が増加していないが、これは感染に伴う造血の抑制が関与していると考えた。

本症例は、ステロイドを使用せずに軽快した冷式 AIHA としては一般的な経過をたどったと考えられる。しかし診断については、直接 DL 試験や寒冷凝集素の温度作動域を調べる検査は現在臨床検査としてあまり行われておらず、今回も直接 DL 試験を臨床検査部に依頼して特別に施行していただいた。小児科領域では一般的な疾患での入院が減少し、当センターのような中核病院では稀な疾患が入院患者に占める割合が増えており、そういった場合に特殊な検査を施行できる体制の整備が必要であると考えられた。

結 語

急激な経過での溶血性貧血と腎障害で発症し、直接クームス試験陽性を契機に直接 DL 試験で PCH を鑑別し、低力価 CAD が強く疑われた症例を経験した。ステロイド投与は行わずに自然軽快し、その後再燃していない。また、マイコプラズマに対する治療が早期から行われていたが本症の発症に至った症例であった。

謝 辞

直接 DL 試験を施行してくださった埼玉医科大学総合医療センター中央検査部に深謝致します。

参考文献

- 1) 黒川峰夫, 他編. 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). Available from: http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H26/AIHA.pdf
- 2) Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49(2): 314-26.
- 3) Zager RA, Burkhart KM, Conrad DS, Gmur DJ. Iron, heme oxygenase, and glutathione: effects on myohemoglobinuric proximal tubular infarction. *Kidney Int* 1995; 48(5): 1624-34.
- 4) Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(7): 1066-74.
- 5) Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008; 22: 1-15.
- 6) 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) 2000: 31-88.
- 7) 佐藤俊哉, 在原房子, 石井玲, 西野貢平, 藤根美穂. AIHA (自己免疫性溶血性貧血) 3 例. 岩見沢市立総合病院医誌 2016; 42: 1-2.
- 8) 橋本淳也, 坂野堯, 須藤哲史, 木下義久, 古江健樹, 大田敏之, 他. 低力価寒冷凝集素症による自己免疫性溶血性貧血の 2 例. *小児科臨床* 2007; 60: 1870-6.
- 9) 森内浩幸, 大塚和子, 前田秀典, 福田晋平, 森 剛一, 辻 芳郎, 他. マイコプラズマ肺炎に続発した寒冷凝集素症の 2 例. *小児科診療* 1987; 50: 1759-64.
- 10) Jacobson LB, Longstreth GF, Edgington TS. Clinical and immunologic features of transient cold agglutinin hemolytic anemia. *Am J Med* 1973; 54(4): 514-21.
- 11) 神奈木 玲児, 光岡 ちか子. 寒冷凝集素症及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症. *日本臨牀* 1996; 54: 2519-27.
- 12) 田野崎 栄, 壇 和夫. 寒冷凝集反応. *日本臨牀* 2005; 63増刊号7: 137-9.

Low-titer cold agglutinin disease secondary to mycoplasma pneumonia: a case report

Shingo Kobayashi^{*}, Yoshio Sakurai, Koichi Moriwaki

Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Autoimmune hemolytic anemia is relatively rare and cold autoimmune hemolytic anemia is even more uncommon. Herein, we describe a 3-year-old boy with cold agglutinin disease secondary to mycoplasma infection. He was admitted to another hospital with status epilepticus accompanied by fever. On admission, anemia, macroscopic hematuria and renal dysfunction were identified and the patient was transferred to our pediatric intensive care unit. Additional tests detected elevated deviation enzymes, elevated serum bilirubin, decreased haptoglobin and complement, and hemoglobinuria indicating hemolytic anemia. The direct Coombs test was positive for C3d and negative for IgG, indicating cold autoimmune hemolytic anemia. However, an elevated cold agglutinin titer of 512 and negative Donath-Landsteiner findings excluded paroxysmal cold hemoglobinuria and indicated cold agglutinin disease. Furthermore, the LAMP test revealed mycoplasma infection, which can precede cold agglutinin disease. Cold agglutinin disease secondary to mycoplasma infection typically recovers spontaneously within several weeks. This patient recovered without specific therapy except for a single transfusion of red blood cells and maintaining warmth.