

棚野 梨沙¹⁾別宮 浩文²⁾原 朋子²⁾尾崎 敬治²⁾

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 血液内科

要 旨

症例は72歳，男性．全身倦怠感と貧血でX年に初診，網状皮斑，末梢血に赤血球凝集像を認め，直接クームス試験が補体成分に陽性となり寒冷凝集素症と診断された．リンパ腫の合併は認めず，寒冷暴露回避とプレドニゾロン投与で軽快したが，減量により再燃する傾向がみられた．+1年4月に左下肢静脈血栓症と肺塞栓を発症．+2年3月から労作時の息切れ，手指の色調不良を自覚し受診した．Hb 5.4g/dl，T-bil 4.7mg/dl，LDH 638IU/Lと溶血の増悪を認め，sIL-2R 1882U/ml，骨髓のフローサイトメトリーでB細胞のκ鎖優位の偏りを認め，寒冷凝集素関連リンパ増殖症が考えられた．リツキシマブ+ベンダムスチン療法を導入し徐々に貧血は改善，右第5指は壊疽を残したため断端形成術を施行した．寒冷凝集素症においては血栓塞栓症の発生や死亡リスクが高いことが報告されており，治療にあたって注意すべきと考えられた．

キーワード：寒冷凝集素症，血栓塞栓症，貧血，末梢循環障害

はじめに

寒冷凝集素症は冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血である．臨床症状には貧血によるものと末梢循環障害による症状があり，その発現には寒冷凝集素の力価よりも作用温度域や補体活性化能が重要である．慢性寒冷凝集素症と考えられる症例においてはリンパ増殖性疾患（cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease）が潜在する可能性があることが報告されている¹⁾．また最近では血栓塞栓症の発症が多いことが報告され注目されている²⁾．

症 例

患 者：72歳，男性

主 訴：労作時息切れ，手指の色調変化

既往歴：62歳時尿管結石，70歳時寒冷凝集素症，71歳時深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症

現病歴：X年に労作時の息切れと貧血のため当院を紹介受診．四肢に網状皮斑，末梢血赤血球凝集像を認め，直接クームス試験が補体成分に陽性（IgG-

C3+）となり寒冷凝集素症と診断した．その後の精査ではリンパ腫を含め悪性腫瘍の合併は認めなかった．寒冷暴露を回避し，プレドニゾロン投与で軽快したが，減量により再燃する傾向がみられた．暖かい住居に転居するなど環境調整を行い寒冷暴露回避に努めていたが，X+1年4月に下肢静脈血栓症，肺血栓塞栓症を発症した．X+2年3月から労作時の息切れ，手指の暗紫色が出現し受診，精査・加療目的に入院した．

身体所見：身長158cm，体重64.3kg，BMI=25.8kg/m²，血圧132/76mmHg，脈拍105/分，体温37.0℃，SpO₂ 97%（room air），意識清明，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜軽度黄染あり，呼吸音：清，心音：純，腹部：軽度膨隆，軟，圧痛なし，四肢：手指の肢端チアノーゼあり，第5指末節の壊疽，両側下腿に網状皮斑あり（図1）．

治療歴：寒冷凝集素症に対してプレドニゾロン30-15mg/day投与，増悪寛解を繰り返しながら外来にてフォローされていた．X+1年に下肢静脈血栓症，肺血栓塞栓症を来した時の所見を図2に提示する．呼吸困難を来し緊急入院，来院時の造影CTで両側肺動

脈分枝内と左膝下静脈に血栓を認めた。リバーロキサバンによる治療を開始していた。

検査所見：主要な検査結果を表1に示す。Hb 5.4g/dLと貧血が再燃し、T-bil 4.3mg/dL, LDH 1459U/Lと溶血の増悪を認めた。顆粒球増多や、CRP高値については指尖壊疽の影響も考えられた。可溶性IL-2レセプターは1882U/mL、フェリチン高値を認めた。直接クームス試験はC3b, C3dに陽性で、寒冷凝集素価は1：1024以上と高値であった。免疫固定法ではIgM- κ 型Mタンパクを認めた。骨髄では高度の赤芽球過形成を認め、貧食も散見された(図3)。生検

検体も含め、検鏡で腫瘍細胞を特定することは困難であったが、フローサイトメトリーでB細胞の κ 鎖優位の偏り(>3.5)を認め、寒冷凝集素関連リンパ増殖症が考えられた。

臨床経過：臨床経過を図4に示す。寒冷を回避し加温下に赤血球輸血、プレドニゾロン投与(30mg/day)を開始した。下肢の網状皮斑は消失したが、溶血性貧血は改善に乏しい状態が続いた。リツキシマブ、続いてベンダムスチンを導入したところ、徐々に貧血の改善を認めた。右第5指壊疽に対しては断端形成術を施行した。



図1 右第5指末節壊疽と下肢の網状皮斑
X+2年3月に入院した時の身体所見

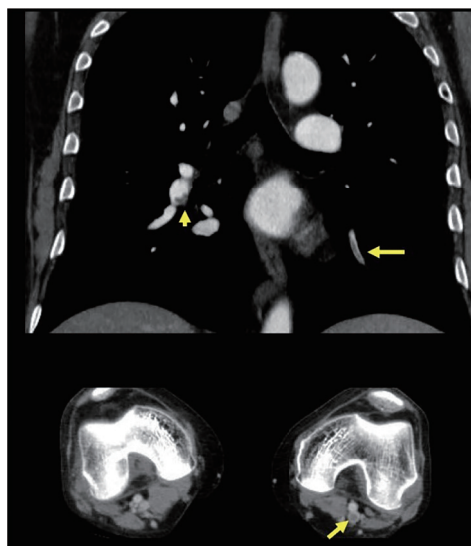


図2 肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症発症時の造影CT
X+1年4月に救急搬送された際に撮影した造影CT。肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症を認めた。

Ht	16.4 %	PT	28.8 sec	IgG	945 mg/dl
Hb	5.4 g/dL	APTT	25.6 sec	IgA	95 mg/dl
RBC	166 x10 ⁴ /μl	Fbg	388 mg/dl	IgM	314 mg/dl
WBC	13400 /μl	D-Dimer	8.0 μg/ml	sIL-2R	1882 U/ml
PLT	29.4 x10 ⁴ /μl	ATIII.	116 %	Ferritin	13172 ng/ml
網状赤血球	12.4 %	protein C	200 %	ANA	<1:40
IPF	2.0 %	protein S	190 %	CH50	5 U/ml
Erythroblast	37.0 / 100W	AST	86 U/L	C3	77 mg/dl
blast	0.0 %	ALT	29 U/L	C4	1.9 mg/dl
promyelo	3.0	ALP	81 U/L	Haptoglobin	2.0 mg/dl
myelo	6.0	γ-GT	65 U/L	クリオグロブリン (-)	
metamyelo	5.0	LDH	1459 U/L	直接クームス: +	
stab	4.0	T-bil.	4.3 mg/dl	(抗IgG -, 抗C3b, C3d+)	
seg	60.0	D-bil.	0.6 mg/dl	間接クームス: +	
lymph	11.0	CK	23 U/L	寒冷凝集素価	>1:1024
mono	11.0	TP	6.7 g/dl		
eosino	0.0	BUN	19 mg/dl		
baso	0.0	Cr	0.95 mg/dl		
aty-lymph	0.0	CRP	8.13 mg/dl		

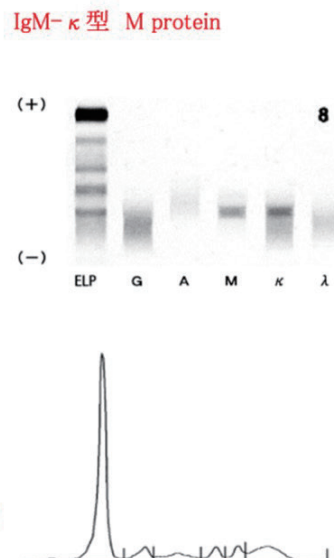


表 1 来院時検査所見

X+2年3月に労作時の息切れと手指の色調不良を自覚し来院された時の血液検査所見

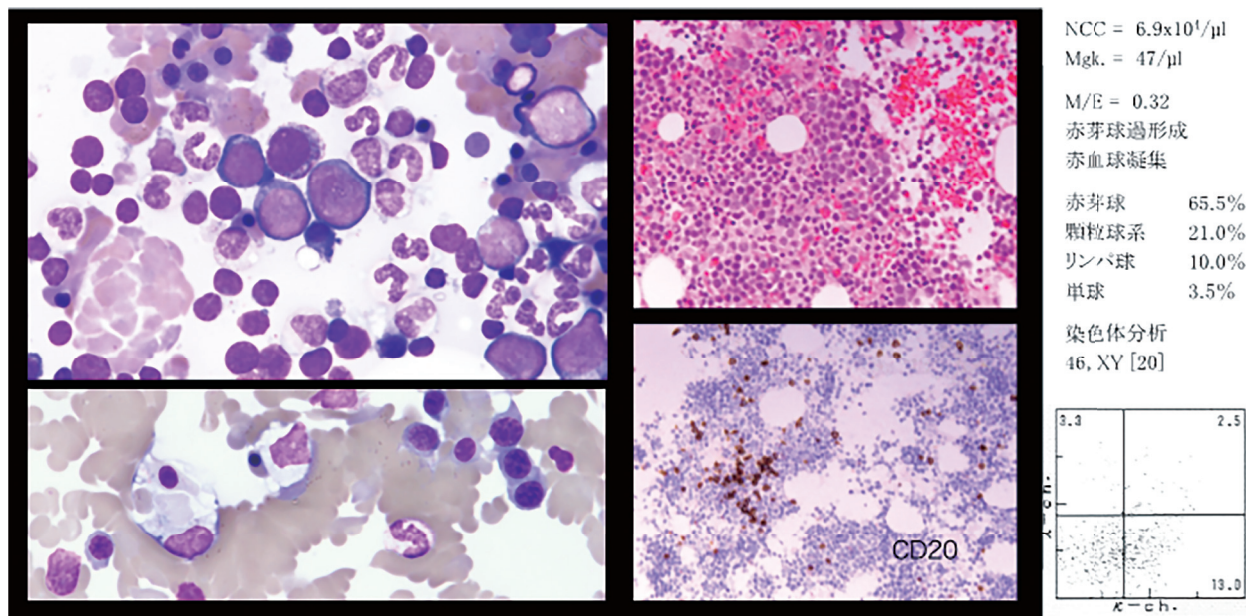


図 3 骨髄所見

X+2年3月の入院時に施行した骨髄検査の所見

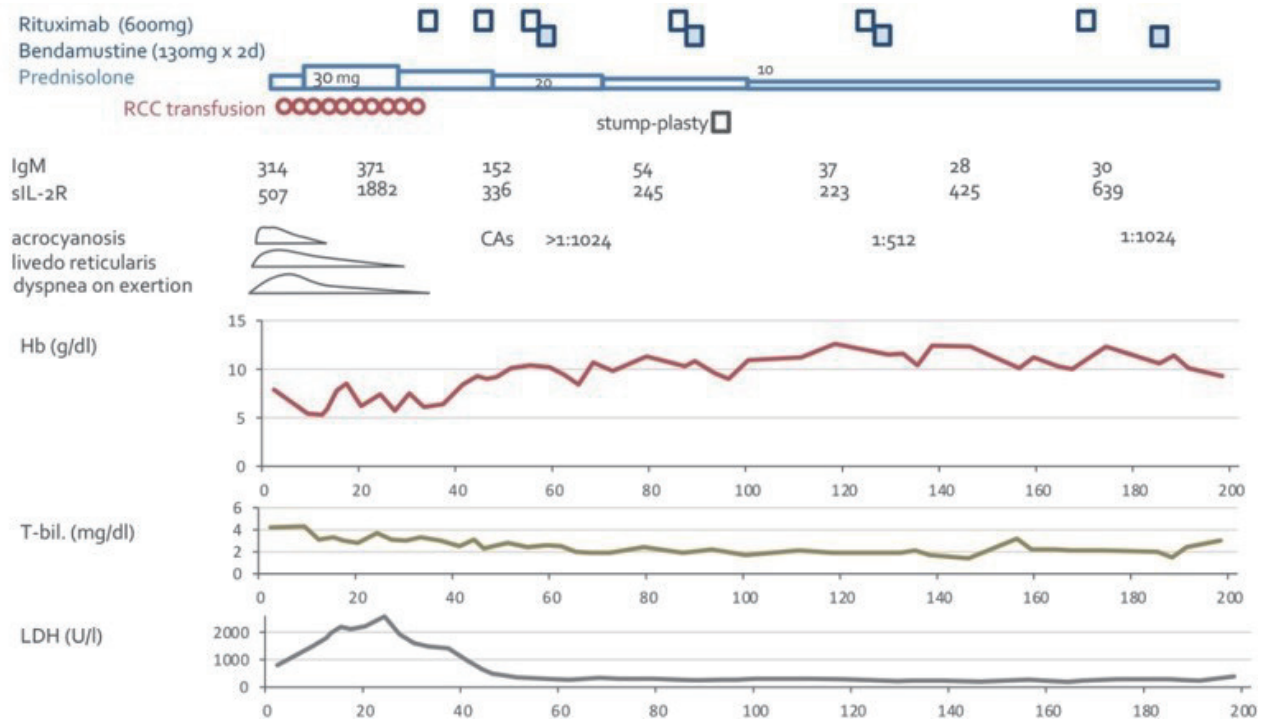


図4 臨床経過図
症例の初診から現在に至るまでの経過図

- Grade 1 末梢のチアノーゼのみ。
- Grade 2 日常生活に支障をきたすレイノー様症状。
- Grade 3 壊疽，または潰瘍。

Clinical phenotype		頻度	
Type	Definition	n	%
1	循環器症状を伴う溶血性貧血 Grade1またはなし	146	69.5
2	循環器症状を伴う溶血性貧血 Grade2-3	44	21.0
3	代償性溶血を伴う循環器症状	20	9.5
対象患者		210	100

表2 寒冷凝集素症における末梢循環障害の分類（文献2より一部改変）
文献2から引用・作成した分類図

考 察

Berentsenらにより寒冷凝集素症における末梢循環障害には、肢端チアノーゼからレイノー様症状、壊疽に至るグレード（表2）が提案されている²⁾。本例はグレード3, clinical phenotype 2にあたる状態と考えられた。また、血栓症の合併は12.9%の症例で認められ、動脈血栓症の方が静脈血栓症よりも多く報告されていた。本邦においても、CAD患者における血栓症の発症はコントロール群と比べて有意に高く（34.9% vs. 17.9%, $P < 0.0001$ ）、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓などの頻度が高いことが報告されている⁴⁾。寒冷凝集素症の治療においては、寒冷曝露の回避が最重要であるが、薬物治療を行う際は第一選択にリツキシマブ+ベンダムスチン療法、第二選択や緊急時には抗補体抗体療法が推奨され、ステロイドは推奨されない⁵⁾。

本症例は、治療抵抗性の寒冷凝集素症であり、経過中に血栓症を合併した症例であった。リツキシマブ+ベンダムスチン療法は奏効していると考えられるが、引き続き血栓症に留意し、継続的な治療・環境整備を行う必要があると考えられる。

おわりに

再燃を繰り返し、深部静脈血栓症、肺塞栓および指尖壊疽を来した原発性寒冷凝集素症の一例を経験した。寒冷凝集素症の診療にあたっては血栓症の合併に注意する必要があると考えられた。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 川本晋一郎：自己免疫性溶血性貧血の診断と治療—続発性について考える—。臨血 2020；61：1089-97
- 2) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al：Cold agglutinin disease revisited: a multinational,

observational study of 232 patients. Blood 2020；136：480-8

- 3) 日本静脈学会：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版） [internet] . https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf [accessed 2022-11-25]
- 4) Kamesaki T, Nishimura J, Wada H, et al：Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. Int J Hematol 2020；112：307-15
- 5) Jager U, Barcellini W, B Catherine, et al：Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020；41：100648

A case of cold agglutinin disease causing deep vein thrombosis and peripheral circulatory disorders of the fingers

Risa TANANO¹⁾ Hirofumi BEKKU²⁾ Tomoko HARA²⁾ Keiji OZAKI²⁾

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 72-year-old man who presented with general malaise and anemia in X. Livedo reticularis, erythrocyte aggregation in peripheral blood, and a positive direct Coombs test for complement component confirmed the diagnosis of cold agglutinin disease. He had no complications of lymphoma, and his symptoms improved with avoidance of cold exposure and administration of prednisolone ; however, there was a tendency to relapse with dose reduction. The patient developed left lower extremity venous thrombosis and pulmonary embolism 13 months later and returned to the hospital 11 months later because of shortness of breath on exertion and color irregularity in his fingers. Blood tests showed Hb, T-bil, LDH, and sIL-2R levels of 5.4g/dL, 4.7mg/dL, 638IU/L, and 1,882U/mL, respectively, and exacerbation of hemolysis. Flow cytometry of bone marrow showed a predominance of kappa chain of B cells, suggesting cold agglutinin disease-related lymphoproliferation. Rituximab combined with bendamustine therapy was introduced, and the patient's anemia gradually improved. His right little finger remained gangrenous ; therefore, a stump-plasty was performed. Since cold agglutinin disease is associated with a high risk of thromboembolism and death, caution should be exercised in the treatment of this disease.

Key words : cold agglutinin disease, thromboembolism, anemia, peripheral circulation disorders

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 63-68, 2023
