

【短 報】 小動物

犬の原発性免疫介在性溶血性貧血 (pIMHA) の予後 および治療内容に関する回顧的調査

山下 時明 山下 律子

真駒内どうぶつ病院 (〒005-0012 札幌市南区真駒内上町 5 - 4 - 2)

要 約

犬の原発性免疫介在性溶血性貧血 (pIMHA) について、当院のカルテから得られる情報を用いて回顧的調査を行った。全体の致死率は33.3%、治療例に限定した致死率は23%であった。溶血性黄疸の重症度が予後に影響し、総ビリルビン値 8 mg/dl 以上の重症例では致死率75%と特に予後が悪かった。治療においては、プレドニゾロンと併用する免疫抑制剤はシクロスポリンが最も治療成績が良く、緊急治療としてヒト免疫グロブリン静注療法は有効であると考えられた。

キーワード：犬、原発性免疫介在性溶血性貧血 (pIMHA)、予後、免疫抑制剤

—北獣会誌 63, 31~35 (2019)

はじめに

犬の原発性免疫介在性溶血性貧血 (pIMHA) は、末梢血における成熟赤血球が免疫学的破壊の標的となる血液疾患である。一般臨床医も比較的遭遇する血液疾患であるが、その予後は悪く、確立した治療プロトコルも存在しない。現在も疾患全体の予後に大きな改善は得られていないとされるが、致死率に関する成書での記述は26~70%と幅が広く^[1]、母集団による結果の差も予測される。また、治療内容による差も十分には分かっていない。そこで本調査では、一次診療施設におけるpIMHAの予後および治療内容を中心に調査を実施した。

方 法

調査方法：回顧的

調査対象：当院で経験した犬のpIMHA症例のうち、初発急性期の診断から携わった15例を調査対象とした。なお、かつて非再生性IMHAと呼ばれた類似疾患である非再生性免疫介在性貧血(NRIMA)や赤芽球癆(PRCA)は診断法や予後が異なる疾患であるため本調査からは除外した。また、pIMHA症例においても慢性期の転院症

例や全身性エリテマトーデスなどの免疫疾患併発例についても本調査からは除外した。

pIMHAの診断：定法に従い、溶血性貧血の診断と、赤血球の免疫介在性の破壊を示唆する所見の確認、すなわち球状赤血球の有意な出現、赤血球の自己凝集、直接クームス試験の3項目のうち1項目以上の陽性所見の検出(直接クームス試験は感度特異性ともに低いためその他の陽性所見を優先)、併せて除外診断を行いpIMHAと判定した^[1]。15例すべての症例で溶血性貧血と球状赤血球の有意な出現が検出され(図1)、12例で赤血球の自己凝集も検出された(図2)。除外診断は、IMHA以外の貧血の除外、基礎疾患の除外(画像診断含む)、生活環境、渡航歴、薬剤投与の有無、などを確認した。

結 果

発生傾向：pIMHA症例の犬種は純血種が多く(純血種14例、雑種1例)、シー・ズーとトイ・プードルが各3例ずつで多い傾向があり、その他の犬種は、ミニチュア・シュナウザーとポメラニアンが2例ずつ、マルチーズ、ビーグル、ウェルシュ・コーギー、アメリカン・コッカースパニエル、雑種が各1例ずつであった。初発年齢は

連絡責任者：山下 時明 真駒内どうぶつ病院

〒005-0012 札幌市南区真駒内上町 5 - 4 - 2

TEL : 011-582-8111 FAX : 011-582-8100 E-mail : tokiakiyamashita@jcom.home.ne.jp

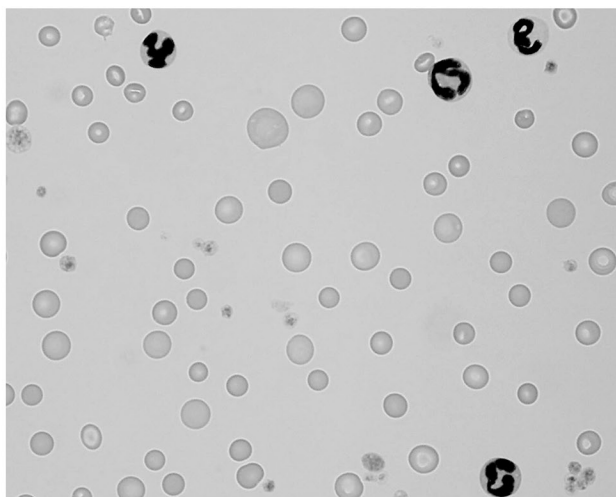


図1. 球状赤血球の有意な出現

血液塗抹上で、セントラルペーラーがない小型の赤血球が多数認められる。赤血球の末梢における免疫学的破壊を示唆する所見。

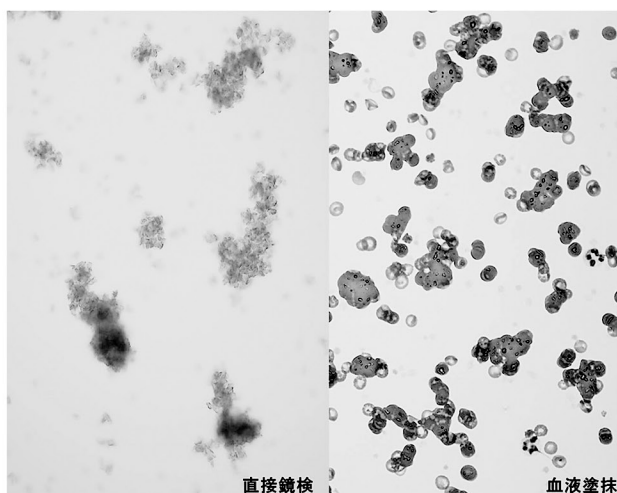


図2. 赤血球の自己凝集

EDTA抗凝固処理血液を生理食塩水で希釈して（2倍以上に希釈）鏡検し、赤血球の凝集が認められれば自己凝集陽性と判定する。赤血球表面における免疫グロブリンの結合を示唆する所見。

3～14歳と幅広いが、中年齢に多い傾向があり、中央値は6歳であった。性別は、雄9例（去勢済7例・未去勢2例）、雌6例（避妊済4例・未避妊2例）であった。

母集団の傾向：血小板減少の有無では、血小板数が20万/ μ l未満の症例が6例、20万/ μ l以上の症例は9例であった。自己凝集の有無では、陽性が12例、陰性が3例であった。貧血の程度では、ヘマトクリット値（HCT）が20%未満の症例が11例、20%以上の症例は4例であった。溶血所見は、血管外溶血だけでなく血管内溶血も伴う症例が10例、血管外溶血のみの症例は5例であった。溶血性黄疸の重症度では、総ビリルビン値（T-Bil）として、8 mg/dl以上の症例が4例、2～8 mg/dl未満の症例

が7例、2 mg/dl未満の症例は4例であった。なお、分類基準（血小板数20万/ μ l、HCT 20%、T-Bil 2 mg/dl）は、過去の国内研究における予後因子解析の基準を参考にした^[2]。その他、予後に影響を与える因子として成書に記述がある、T-Bil 8 mg/dl以上、自己凝集の有無、血管内溶血の有無を分類に追加した^[1]。

治療：調査対象とした15例のうち、2例は飼い主の意向（経済的制限など）により無治療であったため、13例に治療を行っていた。治療方法は、プレドニゾン（PSL）と免疫抑制剤による免疫抑制療法、抗血栓治療、支持治療を軸に、緊急治療としてヒト免疫グロブリン静注療法（IVIG）や輸血を必要に応じて実施していた。免疫抑制剤は、シクロスポリン（CyA）、アザチオプリン（AZA）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）のうちいずれかを選択して導入時から開始し、3～6カ月の維持療法を行っていた。

予後：調査対象15例中、10例が生存、5例がpIMHAにより死亡しており、全体の致命率は33.3%であった。ただし、死亡例のうち2例は飼い主の意向で無治療であったため、治療例に限定した13例での死亡例は3例で致命率は23%であった。なお、死亡例はすべて初診から10日以内に死亡していた。

治療を行った13例について、臨床検査所見と予後との関係を検討した。血小板減少の有無と予後の関係では、血小板数が20万/ μ l未満の群で致命率33%（6例中、生存4例、死亡2例）、20万/ μ l以上の群の致命率は14%（7例中、生存6例、死亡1例）であった。自己凝集の有無と予後の関係では、死亡例はすべて自己凝集陽性の症例であり、この群の致命率は30%（10例中、生存7例、死亡3例）であった。自己凝集陰性の3症例はすべて生存していた。貧血の程度と予後の関係では、死亡例はすべて初診時HCTとして20%未満の症例であり、この群の致命率は33%（9例中、生存6例、死亡3例）であった。HCTが20%以上の4症例はすべて生存していた。血管内溶血の有無と予後の関係では、死亡例はすべて血管内溶血を伴う症例であり、この群の致命率は38%（8例中、生存5例、死亡3例）であった。血管外溶血のみの5症例はすべて生存していた。溶血性黄疸の重症度と予後の関係では、死亡例はすべてT-Bilとして8 mg/dl以上の症例であり、この群の致命率は75%（4例中、生存1例、死亡3例）と特に予後が悪かった。8 mg/dl未満の9症例はすべて生存していた。

免疫抑制療法の選択とその成績について：治療を行った13例すべてで免疫抑制療法としてPSLと免疫抑制剤の

表 1. 治療例13例の溶血性黄疸の重症度、緊急治療と免疫抑制療法の選択および予後

溶血性黄疸の重症度 T-Bil (mg/dl)	緊急治療の選択	免疫抑制療法の選択	予後
>27.9	輸血	PSL+MMF	死亡
20.0	輸血+IVIG	PSL+MMF	生存
14.4	輸血+IVIG	PSL+CyA	死亡
8.6	輸血+IVIG	PSL+AZA	死亡
4.5	輸血+IVIG	PSL+CyA	生存
3.8	IVIG	PSL+CyA	生存
2.6	IVIG	PSL+CyA	生存
2.3	輸血	PSL+AZA	生存
2.2	輸血+IVIG	PSL+MMF	生存
1.8	IVIG	PSL+CyA	生存
1.2	IVIG	PSL+CyA	生存
1.1	なし	PSL+AZA	生存
0.7	なし	PSL+AZA	生存

併用を行っていた。PSLとCyAの併用例6例は生存5例、死亡1例、PSLとAZAの併用例4例は生存3例、死亡1例、PSLとMMFの併用例3例は生存2例、死亡1例で、PSLとCyAの併用例での成績が最もよかった(表1)。寛解導入時の各薬剤の投与量は、PSLは2～4 mg/kg/day po sid or bid、PSLに併用する免疫抑制剤は各1種類で、CyAは4～7 mg/kg po bid、AZAは2 mg/kg po sid、MMFは10 mg/kg po bid、の範囲で投与を行っていた。免疫抑制療法で認められた有害事象は、寛解導入時にはCyAによるものと思われる嘔吐、食欲不振がみられ、CyAを選択した症例の半数にみられた。維持療法期間中に認められた合併症には、消化管出血(1例)、角膜潰瘍(1例)、高血糖(1例)、尿路感染(2例)、膿皮症(2例)、医原性クッシング(2例)などがみられた。

緊急治療の選択とその成績について：治療を行った13例のうち11例で緊急治療を行っていた。IVIGは本剤の即効性の赤血球貪食抑制効果を期待して行い、輸血(新鮮血)は血栓傾向の抑制効果と赤血球の補充を目的に行っており、いずれも寛解導入時に行っていた。5例はIVIGと輸血を行っていた。4例はIVIGのみで輸血は行っていなかった。2例は輸血のみでIVIGは行っていなかった(表1)。IVIGは、0.5～1.2 g/kg単回投与で行っていた。輸血は、DEA1.1(-)血液を1回につき全血量20 ml/kgを上限とし、1～2回行っていた。IVIG実施例9例では、生存7例、死亡2例という成績であった。輸血実施例7例では、生存4例、死亡3例という成績であった。輸血が不要であった6例はすべて生存していた。緊急治療により引き起こされたと考えられる有害事象は

認められなかった。

支持治療と抗血栓治療について：治療を行った13例すべてで支持治療を行っていた。消化管保護薬はファモチジンあるいはオメプラゾールのいずれかを必ず導入時から使用し、必要に応じてスクラルファート液の空腹時投与の併用も行っていた。その他の支持治療は抗菌薬、制吐剤、輸液などを必要に応じて行っていた。抗血栓治療は9例で行っており、入院時はヘパリン製剤(低分子ヘパリンあるいは未分画ヘパリン)200 U/kg sc tid、退院後は超低用量アスピリン(ULDA)0.5 mg/kg po sidで、病態が安定するまで2～4週間の範囲で行っていた。抗血栓治療実施例9例では、生存6例、死亡3例であった(死亡例はすべてT-Bil 8 mg/dl以上の重症例)。抗血栓治療を行わなかった4例はすべて生存していた(すべてT-Bil 2 mg/dl未満の症例)。

維持療法後の完全休薬について：死亡例はすべて寛解導入期に死亡していたため、導入期後の生存10例で維持療法を行っていた。維持療法は3～6カ月の範囲で行われており、10例中8例で維持療法後の完全休薬を達成していた。2例は休薬後に再発が認められたため維持療法の継続が必要となっていた。再発が認められた2例に関しては、有害事象により薬用量の漸減時期が早く、完全休薬を達成した8例に比較して維持療法が不完全であった。

考 察

本調査における犬のpIMHAの母集団の傾向から、本疾患は軽症例が少なく総じて重大な疾患であることがうかがえたが、致命率は全体で33.3%、治療例に限定すると23%であったことから、致命的疾患の側面はあるものの、治療により約70%は救命可能な疾患であるとも考えられた。過去の報告では溶血性黄疸の重症度が予後に最も影響するとされており^[3]、本調査でもT-Bil 8 mg/dl以上の群は致命率が75%と非常に予後が悪かった。一方で8 mg/dl未満の群では治療を行った症例はすべて生存していたことから、積極的な治療を提案する意義は大きいと考えられた。

獣医療で行う免疫抑制療法に関しては、PSLに併用する免疫抑制剤としてCyAとAZAで実績があり、本疾患の治療においてもこの2剤からの選択が標準的な方法として推奨されている^[1]。特にCyAは、作用特異性の高いカルシニューリン阻害剤であり、かつ安定した薬物動態が得られるマイクロエマルジョン製剤が動物薬としても発売されているため使用しやすい。本調査でも、PSLとCyAの併用例が最も成績が良く、CyAは信頼性の高

い免疫抑制剤であると考えられた。近年では、AZAに代わる新規プリン代謝拮抗薬として開発されたMMFを選択肢として追加している。本調査において、AZAとMMFは今のところ同等の成績であったが、AZAでの成功例には重症例は含まれていなかったのに対し、MMFでの成功例にはT-Bil 20 mg/dlの激症例が含まれていた点は興味深かった。また、MMFはAZAに比較して作用特異性が高く、本疾患の治療においてもCyAと同等の効果と安全性を有することが報告されており^[4]、将来的にはCyAと並ぶ標準薬となり得る薬剤であろうと考えられる。その他の免疫抑制剤については、シクロフォスファミドが本疾患の治療においては、その使用によりPSL単独群と比較して有意に致命率が高まるとの報告がなされて以降推奨されていないこと^[5]、新規免疫抑制剤のタクロリムスやレフルノミドに関しては本疾患に対する効果や有効な使用法に関する情報が不足していること、などの理由により選択肢としなかった。

免疫抑制剤の適応と開始時期に関しては、血小板減少、自己凝集、血管内溶血、重度の溶血性黄疸などを伴う重症例では、PSLと免疫抑制剤の併用を導入時から開始することが推奨されている。一方でこれらの条件を満たしていない症例に関しては、PSL単独治療に反応しない場合に免疫抑制剤を追加することが指針として示されている^[1]。しかし、本疾患の高い致命率、免疫抑制剤の理論上の効果、維持療法期におけるPSLの安全な漸減達成と副作用軽減、などを理由に免疫抑制剤を導入時から開始することを積極的に推奨する研究者もいる。本調査ではすべての症例で免疫抑制剤を導入時から開始していたが、今後本疾患の予後予測因子の解明が進めば、PSL単独治療に反応する症例の同定も可能になるかもしれない。

IVIGについては、前向き研究が行われていないため明確ではないが、緊急治療としての有効性は支持されている^[6,7]。本調査での使用例では速やかな効果発現が得られ好印象であった。IVIGは単回投与であれば比較的 safely 使用できるが、複数回の投与ではアナフィラキシーショックを引き起こす可能性がある。また、血栓傾向を助長する可能性が指摘されているため^[8]、不要な使用は避けるべきだろう。本調査でIVIGを使用した症例はすべて急性の症例ではあったが、溶血性黄疸が比較的軽度なT-Bil 2 mg/dl未満の症例の中には含まれており、今後は適応範囲を再考する必要があるかもしれない。輸血に関しては、本疾患においては免疫介在性の溶血反応を悪化させる可能性があると考えられており、不要な

輸血は回避しなければならないが、進行が急性である場合、治療効果が得られるまでの時間的猶予を得るためには躊躇すべきではないと思われる。本調査での死亡例はいずれも輸血を行った症例であったが、すべてT-Bil 8 mg/dl以上の重症例であり、輸血による有害反応の結果ではなく、疾患の進行による死亡であったと考えている。

本疾患による死亡例の少なくとも30~60%で血栓塞栓症が死因となっていることが分かっており^[1]、現在では抗血栓治療の重要性については合意が得られている。しかし標準的な方法は確立されていないのが現状であろう。過去の研究では、ULDAの併用により予後に改善が得られたとする報告が存在し^[9]、成書においてもヘパリン製剤やULDAの併用が推奨されている^[1]。本調査では入院中はヘパリン製剤、退院後はULDAという方法で行っていたが、近年はリバーロキサパンやクロピドグレルの使用を支持する報告もある^[10]。今後、抗血栓治療の進歩により本疾患の予後に改善が得られる可能性はあるかもしれない。

支持治療として消化管保護薬を併用することは非常に重要であると考えられる。本疾患およびその治療過程での合併症として消化管出血があるため、これは高用量のPSLによる消化性潰瘍、併発する血小板減少、血管炎、虚血などから生じ、本疾患の貧血進行の一因となる。また、潜在的な消化管出血による貧血を本疾患の治療に対する無反応と混同してしまうこともあるため^[1]、予防と鑑別を常に意識しておかなければならない。本調査においても、1例ではあるが維持療法中に消化管出血の合併がみられた症例が存在したことから、消化管保護薬を併用していても起こり得る注意すべき合併症であると考えられた。

維持療法を継続するべきか否かについては研究者によっても意見が異なり、休薬可能か否かの判断は症例ごとに経過から判断するしかないのが現状である。成書での記述では寛解例の60%で完全休薬を達成できるとされており^[1]、本調査においても寛解例の80%で完全休薬を達成していた。3~6カ月間を目安とした一定期間の維持療法は必須であるが、合併症を回避するためには、薬剤漸減中の寛解維持を確認できれば完全休薬し、定期検査で再発のモニターをしていく方法が現実的であろうと考えられる。

本疾患における予後予測因子の特定、重症度に応じた治療プロトコルの確立など、課題解決に向けた今後の研究が望まれる。

引用文献

- [1] Scott-Moncrieff JC: PART FOURTEEN Immune-Mediated Disorders, Small Animal Internal Medicine, Richard W, et al eds, 5th ed, 1398-1440, Mosby an imprint of Elsevier, St. Louis (2014)
- [2] Ishihara M, Fujino Y, Setoguchi A, Takahashi M, Nakashima K, Ohno K, Tsujimoto H: Evaluation of prognostic factors and establishment of a prognostic scoring system for canine primary immune-mediated hemolytic anemia, *J Vet Med Sci*, 72, 465-470 (2010)
- [3] Swann JW, Skelly BJ: Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 42 dogs, *J Small Anim Pract*, 52, 353-358 (2011)
- [4] Wang A, Smith JR, Creevy KE: Treatment of canine idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011), *J Small Anim Pract*, 54, 399-404 (2013)
- [5] Mason N, Duval D, Shofer FS, Giger U, Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: a randomized controlled clinical trial, *J Vet Intern Med*, 17, 206-212 (2003)
- [6] Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ: Human intravenous immunoglobulin therapy, *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 12, 178-185 (1997)
- [7] Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Snyder PW, Glickman LT: Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia, *J Am Vet Med Assoc*, 210, 1623-1627 (1997)
- [8] Tsuchiya R, Akutsu Y, Ikegami A, Scott MA, Neo S, Ishikawa T, Hisasue M, Yamada T: Prothrombotic and inflammatory effects of intravenous administration of human immunoglobulin G in dogs, *J Vet Intern Med*, 23, 1164-1169 (2009)
- [9] Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN: Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002), *J Am Vet Med Assoc*, 226, 1869-1880 (2005)
- [10] Morassi A, Bianco D, Park E, Nakamura RK, White GA: Evaluation of the safety and tolerability of rivaroxaban in dogs with presumed primary immune-mediated hemolytic anemia, *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 26, 488-494 (2016)