

## 臨床レポート

# 免疫介在性溶血性貧血の犬の1例

大志田淳一, 大志田由有子, 島 晴香

### 要約

6歳齢, 去勢雄のウェルシュ・コーギー・ペンブロークが異嗜を主訴に来院した。症例は貧血, 黄疸が認められ, 赤血球自己凝集試験では赤血球の凝集が認められ, 末梢血塗抹検査では球状赤血球が認められたことから免疫介在性溶血性貧血と診断した。プレドニゾンおよびアザチオプリンを投薬し, 良好な経過が得られた。

キーワード: 免疫介在性溶血性貧血, アザチオプリン

### はじめに

免疫介在性溶血性貧血 (Immune-mediated hemolytic anemia, IMHA) とは, 何らかの原因により赤血球膜上の抗原に対する抗体が産生され, その抗体や補体を介して直接的もしくは食細胞の貪食作用によって赤血球が障害されることで貧血をきたす疾患である [1]。IMHA の死亡率は約 50% と考えられており, 迅速な診断と治療が必要とされる疾患であるが, 確立された治療プロトコルはなく既報の臨床研究や経験に基づいた治療が実施されている [2]。治療にはステロイド剤や免疫抑制剤が選択されることが多い。今回, 犬の IMHA に対しプレドニゾンおよびアザチオプリンによる治療で良好な反応が認められた症例を報告する。

### 症例

症例はウェルシュ・コーギー・ペンブローク, 6歳齢, 去勢雄, 体重 12 kg, フィラリア予防・ワクチン接種は実施していた。最近ダンボールやペットシートを食べるようになったという主訴で来院した。身体検査では, 可視粘膜の蒼白がみられたが, 栄養状態は良好で一般状態は比較的良好であった。

全血球検査 (CBC) で重度の貧血が認められた (Packed Cell Volume [PCV] 13.7%, 表 1)。白血球数, 血小板数は正常であり溶血はみられなかった。ま

た血液生化学検査では高ビリルビン血症が認められた (総ビリルビン濃度 [TBIL] 0.8 mg/dL 表 1)。直接クームス試験は陰性であったが, 赤血球自己凝集試験で赤血球の自己凝集が認められた (図 1)。末梢血塗抹検査では, 赤血球の大小不同, 多染性が認められ再生性貧血が示唆され, 球状赤血球が全赤血球中の 30% 以上認められたことから IMHA と診断した (図 2)。レントゲン検査, 腹部超音波検査にて著変は認められなかった。

表 1 初診時 血液検査所見

WBC (/ $\mu$ l)	11200	TP (g/dl)	6.6
		ALB (g/dl)	3
RBC ( $10^4$ / $\mu$ l)	199	GLU (mg/dl)	113
PCV (%)	13.7	ALT (U/l)	68
Hb (g/dl)	5	ALP (U/l)	189
MCV (fL)	68.8	TBIL (mg/dl)	0.8
MCHC (g/dl)	36.5	BUN (mg/dl)	11.3
PLT ( $10^4$ / $\mu$ l)	72	Cre (mg/dl)	0.9
		cCRP (mg/dl)	0.6
		Na (mEq/l)	144
		K (mEq/l)	3.97
		Cl (mEq/l)	107

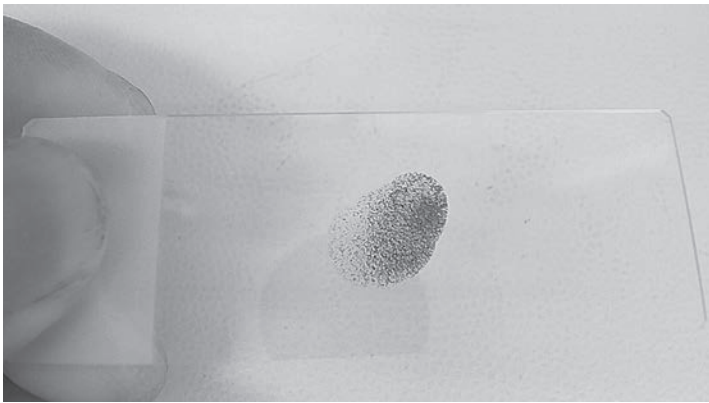


図1 赤血球自己凝集試験

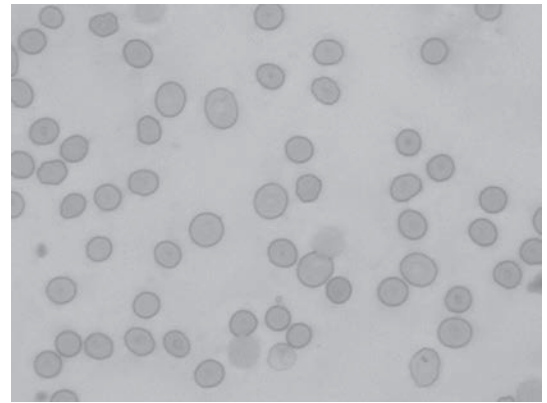


図2 末梢血塗抹検査

### 治療および経過

第4病日には貧血が進行(PCV 10.8%)していたため、全血輸血(300 mL)を実施し、プレドニゾロン 1.5 mg/kg/day およびシクロスポリン 4 mg/kg/day を併用し治療を実施した。しかし、治療を開始して3週間のうちに2回全血輸血(300 mL × 2回)を実施したものの貧血に改善は認められず、貧血に起因する低酸素症によるものと考えられる肝酵素値の上昇(アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] >1000 U/L)、肝腫大、および消化器症状(下痢、食欲の低下)が顕著に認められたため、初期治療の効果が不十分だと判断し、第25病日にシクロスポリンを中止しアザチオプリン 2 mg/kg/day に切り替え、プレドニゾロンを 1 mg/kg/day に減量し治療を再開した。その後、第41病日までは貧血に改善は認められなかったものの、肝酵素値および消化器症状に改善が認められた。第56病日には貧血に改善が認められた(PCV 37.5%)。その後も PCV 値の増加が認められ、第64病日には

プレドニゾロンを隔日投与とし、第117病日にはプレドニゾロンの投与を終了しアザチオプリンを隔日投与とし、第166病日にはアザチオプリンの投与を終了した。現在約1年が経過しているが無治療で良好に推移している(図3)。

### 考 察

本症例は重度の貧血を呈しており、赤血球自己凝集試験において赤血球の自己凝集が認められ、さらに末梢血塗抹検査で球状赤血球(全赤血球中30%以上)が認められたことからIMHAと診断した。本症例は貧血が重度であったため早急に全血輸血を実施し、プレドニゾロンおよび免疫抑制剤のシクロスポリンを併用した免疫抑制療法を実施した。治療開始後3週間でも貧血に改善は認められず、さらに肝酵素値の著増および消化器症状の悪化が認められた。肝酵素値の著増は重度の貧血による肝還流の低下によって虚血性肝細胞障害が発生したためと考えられ、また消化器症状は

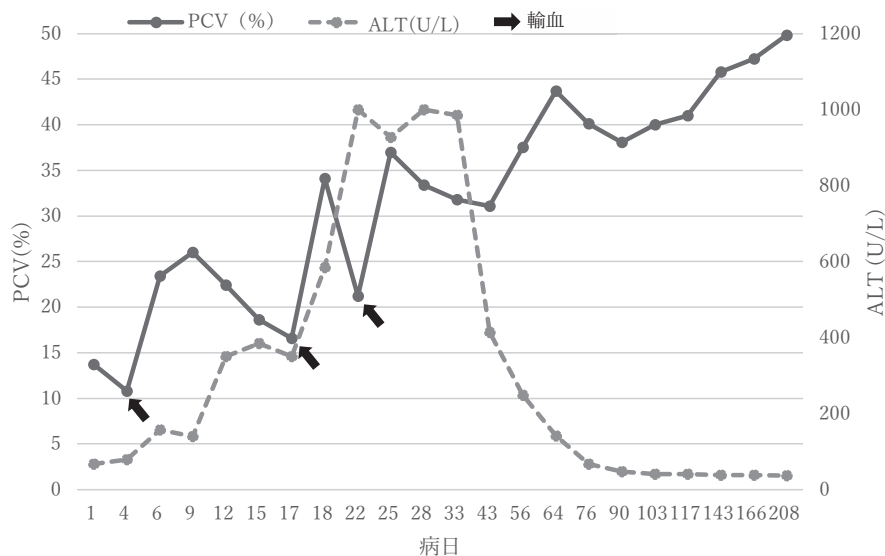


図3 経過

貧血による低酸素症によるものと思われた。

初期治療で貧血に改善が認められなかったため、シクロスポリンまたはプレドニゾロンの投与量を増量することも考慮したが肝酵素値が高いため、プレドニゾロンを減量し、免疫抑制剤をシクロスポリンからアザチオプリンに変更した。その後貧血は改善し、肝酵素値及び消化器症状の改善も認められた。貧血の改善はアザチオプリンによると思われるが、初期治療に反応が乏しかったのは、シクロスポリンの投与量が4 mg/kg/dayと比較的低用量で使用していたこと、さらにプレドニゾロンの初期投与量が1.5 mg/kg/dayと免疫抑制療法としては少なかったことも一因と考えられる。IMHAの症例にプレドニゾロン4~5 mg/kg/dayで導入し有効であったという報告があることから [2]、初期治療において反応が乏しい場合プレドニゾロンを増量してみる必要があると思われる。

アザチオプリンは、プリンヌクレオチド合成を阻害することで、ヘルパーT細胞の増殖を抑制し免疫抑制作用を発揮するが、副作用として骨髄抑制や肝障害がある。本症例のようにシクロスポリンに反応が認められない場合の次の選択肢としてアザチオプリンは有効であると思われる。また、犬のIMHAの治療においてミコフェノール酸モフェチルやヒト免疫グロブリン製剤が有効であったという報告があるものの [3, 4]、

IMHAの治療において確立したプロトコールは無いためさらなる報告に期待したい。

#### 引用文献

- [1] Balch A, Mackin A. : Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend Contin Educ Vet*, 29, 217-225 (2007)
- [2] 小路祐樹 : 免疫介在性溶血性貧血 IMHAにDICを合併した犬の1例, *CLINIC NOTE*, 102, 12-23 (2014)
- [3] Wang A, Smith JR, Creevy KE. : Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011), *J Small Anim Pract*, 54, 399-404 (2013)
- [4] Oggier D, Tomsa K, Mevissen M, Glaus T. : Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 160, 171-178 (2018)

## 文 献 抄 録

### *Prolactinoma in a dog*

Cosio C, Sartori E, Garatti M, Luccardini L,  
Grinwis GCM, Kooistra HS, Fracassi F

(University of Bologna, Italy)  
*Vet Pathol*, 54, 972-976 (2017)

ヨークシャーテリア, ♂, 12歳が食欲減退を主訴に来院した。身体検査では乳腺肥大と乳汁漏出が認められた。頭蓋骨のコンピューター断層撮影では下垂体腫瘍と思われる下垂体肥大が認められた。血

中プロラクチン濃度は顕著に上昇していた。ドパミン作動薬カベルゴリン投与による治療開始から1週間後、血中プロラクチン濃度は正常値となり、乳汁漏出はみられなくなった。カベルゴリンは約4ヵ月間され、投薬を中止すると血中プロラクチン濃度は再び上昇し、乳腺肥大と乳汁漏出が再発した。最初の乳汁漏出が確認されてから10ヶ月後、罹患犬は下垂体疾患とは直接関係しない理由で安楽死に処された。病理検査ではプロラクチン産生性の浸潤性下垂体腺腫であった。臨床所見および組織学的所見から、本腫瘍は雄犬に発生した機能性プロラクチノーマと診断された。