

維持血液透析導入より 13 年後に Evans 症候群を 発症した 1 例

石川 征之^{*1} 廣瀬 千紘^{*1} 張 杰^{*1} 堀 賢一郎^{*1}
大山 聡子^{*1} 菅野 勝寛^{*1} 大野 我子^{*2} 富田 公夫^{*1}

A case of Evans syndrome in a long-term hemodialysis patient

Masayuki ISHIKAWA^{*1}, Chihiro HIROSE^{*1}, Jie ZHANG^{*1}, Kenichiro HORI^{*1}, Satoko OYAMA^{*1},
Katsuhiko SUGANO^{*1}, Ako OHNO^{*2}, and Kimio TOMITA^{*1}

^{*1} The Chronic Kidney Disease Research Center, Tomei Atsugi Hospital,

^{*2} Department of Hematology, Isehara Kyodo Hospital, Kanagawa, Japan

要 旨

症例は 75 歳、女性。入院の 13 年前(2000 年)より血液透析中(原疾患不詳)であった。腎性貧血に対して赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent : ESA)を使用し、貧血の進行なく経過していた。2013 年 10 月より急速な貧血の進行を認めため、ESA を増量したが改善なく、精査治療目的に某基幹病院腎臓内科へ入院となった。入院後の血液検査にて溶血性貧血が疑われ、某関連先の基幹病院血液内科へ紹介・転院となった。転院後の検査にて自己免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia : AIHA)と特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)を合併した Evans 症候群と診断された。同病院にて、AIHA に対してステロイドの内服、ITP に対して *Helicobacter pylori* 除菌療法を行い、検査値、症状は改善した。

血液透析を導入されている慢性腎不全の患者では、腎性貧血がよくみられる。本症例も当初は腎性貧血の悪化と考えられ、ESA を増量したが、精査にて Evans 症候群を発症していたことが判明した。血液透析患者に合併した Evans 症候群は報告数が少なく、血液透析との関連はまだ明らかになっていないため、症例の集積が待たれる。

A 75-year-old woman, who had been on maintenance hemodialysis(HD) from 2000, was receiving erythropoiesis stimulating agent (ESA) for renal anemia. In November 2013, although still continuing ESA, she was admitted to our hospital due to worsening anemia. Since blood tests suggested the possibility of hemolytic anemia, we consulted with hematologists, and she was transferred to another hospital. Differential diagnosis for anemia revealed that she had newly developed Evans syndrome, which is the complication of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). She was successfully treated for AIHA with blood transfusion and administration of steroids, and for ITP by eradicating *Helicobacter pylori*.

Anemia is commonly seen in HD patients, and the majority of anemia cases are diagnosed as renal anemia; however, hemolytic anemia should be considered in order to make a differential diagnosis. There are few reports of Evans syndrome in HD, and the pathogenesis of Evans syndrome is largely unknown. Further accumulation of clinical reports is needed to clarify its etiology.

Jpn J Nephrol 2017 ; 59 : 578-583.

Key words : Evans syndrome, hemodialysis, AIHA, ITP

はじめに

Evans 症候群は、自己免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia : AIHA)と特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)を合併した疾患であり、貧血と血小板減少を起こす。維持透析患者での貧血は腎性貧血と診断されることが多いが、今回、腎性貧血の悪化と思われた貧血が Evans 症候群によるものであった1例を経験した。維持透析患者での Evans 症候群の報告例はまだ少なく、その関連性は明らかになっていない。慢性腎不全患者の貧血を診察・治療する際には、腎性貧血以外の疾患の可能性も検討する必要がある。

症 例

患 者：75 歳，女性

主 訴：ふらつき

現病歴：2000 年より維持血液透析を導入されていた(原疾患不詳)。腎性貧血が認められており、赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent : ESA)のダルベポエチンアルファ 60 μg を 2 週に 1 回使用し、Hb 10g/dL，血小板 12 万/ μL 程度で推移していた。

2013 年 10 月 14 日の血液検査では、Hb 8g/dL 台へと貧血が進行し、血小板も 3 万/ μL へと減少していた。ダルベポエチンアルファを 120 μg に増量したが、10 月 28 日の検査で Hb 6.6g/dL と増加は認められず、11 月 8 日には Hb 6.2g/

dL と低下傾向を認め、ふらつきも生じていたため入院となった。

既往歴：二次性副甲状腺機能亢進症(副甲状腺亜全摘術後)、甲状腺機能低下症。多発脳梗塞、金属アレルギー(歯科治療の詰め物で膨隆疹)、認知症

内 服：メトプロロール、アロプリノール、レボチロキシン、アスピリン、ドネペジル、カルシトリオール、セベラマー、炭酸カルシウム、レボカルニチン、ジオクテルソジウムスルホサクシネート

入院時身体所見：血圧 109/66 mmHg，心拍数 71/分，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄染なし，呼吸苦なし，明らかかなリンパ節腫脹なし，腹部平坦・軟，自発痛・圧痛なし，肝脾を触知せず，血便なし

入院時検査所見(Table 1)：著明な貧血(Hb 4.2g/dL)と血小板減少(3.8万/ μL)を認めた。また、総ビリルビン(1.4 mg/dL)と LDH(384 IU/L)の上昇を認めた。甲状腺機能は TSH (1.80 $\mu\text{IU/mL}$)，FT3(1.9 pg/mL)，FT4(1.05 ng/dL)と概ね正常域に近い値であった。

胸腹部の単純 CT では、石灰化胆石と両腎の萎縮が認められたのみで、脾腫は認められなかった。また、明らかな腫瘍性病変も見られなかった。

透析条件：1 回 4 時間，週 3 回，血流量 200 mL/分，透析液流量 500mL/分，透析膜 ポリメチルメタクリレート (poly methyl methacrylate : PMMA)，抗凝固療法 ヘパリン

経 過：貧血の進行が急速であったため、消化管出血を疑い、入院日に上部消化管内視鏡を施行したが、軽度の十

Table 1. Blood test on admission

Blood cell counts		Biochemistry			Endocrinology		
WBC	7,010/ μL	T.P	5.9 g/dL	Na	144 mmol/L	TSH	1.80 $\mu\text{IU/mL}$
Neut	64.6%	Alb	3.2 g/dL	K	4.7 mmol/L	FT3	1.90 pg/mL
Ly	26.0%	BUN	29 mg/dL	Cl	111 mmol/L	FT4	1.05 ng/dL
Eosino	2.0%	Cr	7.74 mg/dL	Ca	9.7 mg/dL	Intact-PTH	43.0 pg/mL
Baso	0.6%	UA	6.0 mg/dL	P	4.0 mg/dL		
Mono	6.8%	T.bil	1.4 mg/dL	Glu	105 mg/dL		
RBC	108 $\times 10^4$ / μL	AST	19 IU/L	Fe	125 $\mu\text{g/dL}$		
Hb	4.2 g/dL	ALT	8 IU/L	Ferritin	248 ng/mL		
Ht	12.7%	ALP	349 IU/L	TSAT	52.3%		
Plt	3.8 $\times 10^4$ / μL	LDH	384 IU/L	Folic acid	2.6 ng/mL		
MCV	118 fL	CK	50 IU/L	VitB ₁₂	10,234 pg/mL		
MCH	38.9 pg	CRP	0.28 mg/dL				
MCHC	33.1%						

T.P : total protein, Cr : creatinine, UA : uric acid, T.bil : total bilirubin, CK : creatine kinase, CRP : C-reactive protein, Glu : blood glucose level, TSAT : transferrin saturation, VitB₁₂ : vitamin B₁₂, TSH : thyroid stimulating hormone, FT3 : free triiodothyronine, FT4 : free thyroxine, PTH : parathyroid hormone

Table 2. Blood test on day 2

Blood cell counts		Biochemistry
Hb	3.7 g/dL	T.bil 1.8 mg/dL
Haptoglobin	<1 mg/dL	D.bil 0.7 mg/dL
Reticulocyte	304%	LDH 414 IU/L
		K 6.0mmol/L

T.bil : total bilirubin, D.bil : direct bilirubin

Table 3. Additional blood test in the hospital to which the patient was transferred

Direct Coombs test	positive	Platelet-associated IgG	165 ng/10 ⁷ cells
IgG	1,328 mg/dL	Antinuclear antibody	40×
IgA	411 mg/dL	Anti-double stranded	<10 IU/mL
IgM	99 mg/dL	DNA IgG antibody	
Serum complement	29.1 IU/mL	vWF multimers	Normal type
Urea breath test	positive	Cold agglutination	negative
		Rheumatoid factor	negative

IgG : immunoglobulin G, vWF : von Willebrand factor

二指腸炎のみで明らかな出血性病変は認められなかった。造血因子の欠乏の有無を検査したところ、血清鉄およびビタミン B₁₂ は正常域にあったが、葉酸は軽度低下(2.6 ng/mL)が認められたため、葉酸製剤の内服を開始した。炎症反応の上昇はみられず、感染症や慢性炎症での消耗性貧血も否定的であった。照射赤血球液 LR の輸血を行おうとしたが、交差試験にて凝集反応がみられたため中止とした。

入院第 2 病日の血液検査 (Table 2) にて、LDH(414 IU/L)、血清カリウム(6.0 mmol/L)の上昇や、ハプトグロビン(<1 mg/dL)の低下などの所見を認めた。これらの結果から溶血性貧血と判断し、某関連基幹病院血液内科へ紹介し、第 4 病日に転院となった。

これまでの服薬により認知症症状は安定しており、不隠状態は認められていなかった。しかし転院時には発熱、溶血性貧血、血小板減少、不隠状態が認められたため、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)、もしくは AIHA と ITP を合併した Evans 症候群が疑われた。転院後の血液検査 (Table 3) にて直接 Coombs 試験陽性、赤血球の大小不同などが認められ、貧血は AIHA によるものと診断された。血小板減少に関しては、フォンウイルブランド因子(vWF)のマルチマーに異常所見はなく、また下痢などの大腸菌感染を示す症状がなかったことから、TTP は否定された。膠原病や腫瘍性病変を疑う所見も認められず、一方で血小板関連 IgG(165 ng/10⁷ cells)の上昇が認められたことから、ITP であると考

えられた。以上より、今回貧血が増悪したのは Evans 症候群を発症したためと診断した。

治療としては、TTP を疑っていたことから透析の際に血漿交換を行っていたのに加え、照射赤血球液 LR 2 単位の輸血を 2 回と、プレドニゾロン(prednisolone : PSL)40mg/日内服を行った。また、ITP に関連して *Helicobacter pylori* 感染も判明したため除菌療法を行った。これらの治療により、Hb 11 g/dL 前後、Plt 6 万/μL 前後まで回復した (Fig.)。第 46 病日での退院となり、以降は外来通院にて PSL 内服を漸減していったが、貧血・血小板減少は再燃せず順調に経過していた。その後、入院から第 127 病日までは問題なく維持血液透析通院し、血液検査上も貧血、血小板減少はみられていなかったが、第 128 病日に突然の心肺停止にて某基幹病院救急部へ搬送され、死亡が確認された。

考 察

ESA 使用中の長期維持透析患者に急速な貧血が進行した。はじめに ESA の増量を行ったが反応はなく、ESA 低反応性貧血を呈していた。ESA 低反応性貧血をきたす原因として、出血、溶血などによる赤血球の喪失や、鉄や葉酸などの造血因子の欠乏や慢性感染症などに代表される赤血球の産生低下が考えられる。本症例では、消化管出血の可能性を疑い上部消化管内視鏡を施行したが、出血源は認められなかった。腹部単純 CT から脾機能の亢進も否定的であ

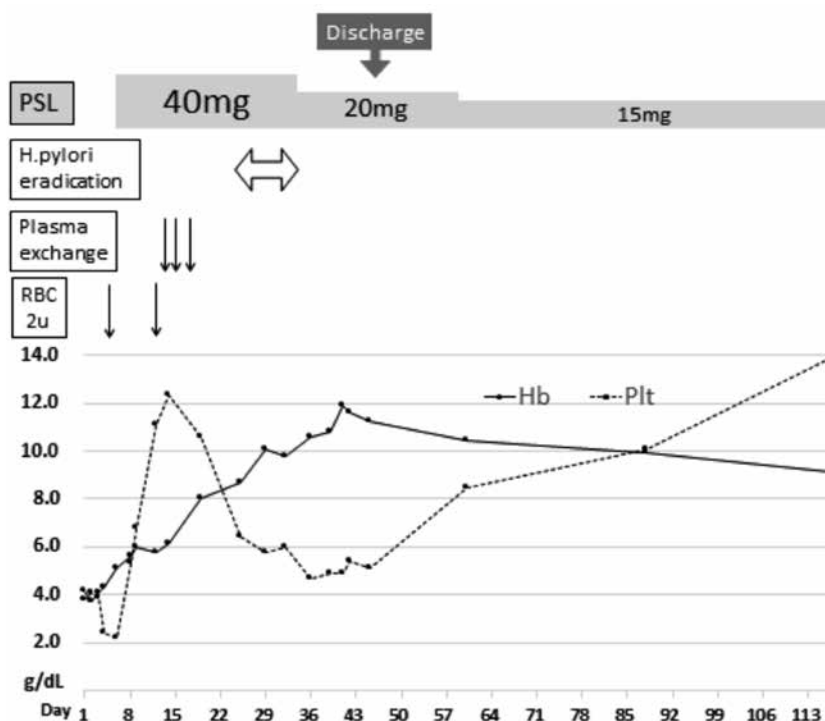


Fig. Clinical course from hospitalization due to acute worsening of anemia

Plasma exchange was done at day 14, 15, and 16. Two units of RBC were transfused at day 5 and 13. Administration of PSL started from day 6. Eradication of *H.pylori* for ITP was performed from day 27 to 33. She was discharged from the hospital at day 46.

PSL : prednisolone, RBC 2u : 2 units of red blood cell transfusion, *H.pylori* : *Helicobacter pylori*

り、各種血液検査を施行したものの、軽度の葉酸欠乏のみで鉄、VitB₁₂欠乏は認められず、また感染症や悪性腫瘍を疑う所見もみられなかった。甲状腺および副甲状腺機能もほぼ正常域近くに保たれており、入院初日には明らかな原因は指摘できなかった。第2病日の血液検査にて溶血を疑う所見が得られ、溶血性貧血の診断に至った。

Evans 症候群は AIHA と ITP を同時に、または連続して合併する症候群である。特発性と、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に代表される自己免疫性疾患や悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患などに続けて発症する続発性に分けられ、およそ 50% が特発性と考えられる¹⁾。Evans 症候群を起こすのは、AIHA または ITP の患者のうち 0.8 ~ 4.3% といわれており、きわめて稀な疾患である²⁾。リンパ球の増殖・活動亢進と、活性化 T 細胞および B 細胞に発現している APO-1 抗原の脱抑制がアポトーシスを誘導する免疫経路と関係していることや、CD4/CD8 比の減少やインターロイキン-10 と γ -インターフェロンの産生低下により B 細胞の自己抗体産生が活性化されることが Evans 症候群の直接的原因、もしくは Evans 症候群

における免疫異常と関連している、とする報告があるが、その機序はいまだに解明されていない^{3~5)}。

Evans 症候群は症例数が少なく症例を集めるのが困難であり、エビデンスに基づく確立された治療法はない。急性の有症状の血球減少に対する初期治療としては主にステロイドが使用されており、初期の反応は良好である。高用量ステロイド治療を行い難いときなどは、初期治療に免疫グロブリンを使用することがある。一方で、Evans 症候群は経過のなかで再発と寛解を繰り返すことが多く、Evans 症候群の 68 症例を集めた研究では、そのうち 50 症例 (73%) が、何らかのセカンドラインの治療が必要となっていた¹⁾。セカンドラインとしては、シクロスポリンやミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬、ダナゾール、リツキシマブやアレムツズマブなどのモノクローナル抗体、脾摘などがあげられている。脾摘はステロイドへの反応不良患者に対して施行されてきたが、ITP に対しての治療効果は 70% 以下とされており、また、Evans 症候群に対しての治療効果に関するデータはほとんどない。さらに脾摘による治療効果は一時的なことが多く、術後 1 ~ 2 カ月での再発

Table 4. Reports of Evans syndrome complicated with renal failure

Case	Author	Age Sex	Underlying disease	Type of renal failure	Coexisting disease	Years of hemodialysis	Reported year
1	Kyouko Kino, et al ⁸⁾	40 Male	none	acute	MOF	none	1988
2	Tomomi Yonemoto, et al ⁹⁾	46 Male	none	acute	none	none	1997
3	De Sanctis LB, et al ¹⁰⁾	“Young” Female	melanoma renal lymphoma	acute	none	none	2004
4	Keiichi Ikeda, et al ¹¹⁾	20 Female	IgA nephropathy	chronic	Basedow disease	1 year	2001
5	Masayuki Inoue, et al ¹²⁾	79 Female	unknown	chronic (dialysis)	AVR Bentall operation (past history)	2 years	2008
6	Our case	75 Female	unknown	chronic (dialysis)	metal allergy (past history)	13 years	2015

MOF : multiple organ failure, AVR : aortic valve replacement

がみられる。しかし、脾摘によって長期的な改善が得られることもあり、再発の頻度を減らす、ステロイドの維持量を減らすなどの効果も報告されている⁵⁾。*Helicobacter pylori* の抗原と血小板表面抗原の一部が一致しているため、*Helicobacter pylori* 感染が ITP の発症に関連していることが明らかとなっている。ITP 患者で *Helicobacter pylori* 陽性の場合、除菌を行うことにより、50% 以上で血小板数の改善がみられており、*Helicobacter pylori* の除菌治療が推奨されている⁶⁾。

本症例では、病歴に免疫リンパ増殖性疾患や自己免疫性疾患はなく、特発性と考えた。維持血液透析中に Evans 症候群を発症した症例報告は少なく、その関連性はまだ明らかとなっていないが、透析膜との接触によって患者の免疫応答に影響を与える可能性が示唆されている⁷⁾。本症例では、透析膜に合成高分子膜である PMMA を使用しており、確認できた範囲で 1 年間は変更されていない。PMMA はセルロース系膜よりも生体適合性が良いとされており、比較的免疫応答への影響は少ないものと思われたが、Evans 症候群を発症した。発症の 3 カ月以内には内服薬の変更はみられず、市販薬の個人的な使用もなかったが、既往に金属アレルギーがあり、何らかの免疫反応の異常状態が示唆されるが、詳細は不明である。

Evans 症候群と腎不全を合併した報告を Table 4 にまとめた^{8~12)}。Case 1~3 は Evans 症候群を発症したことにより急性腎不全となった症例で、透析歴はない症例であった。腎不全を惹起した機序は不明であるが、T 細胞の過剰な免

疫反応による腎障害が推察されている。Case 4 は IgA 腎症を指摘されており、Basedow 病および Evans 症候群の発症とともに腎機能の悪化を認め、透析導入となった症例である。Case 5 は血液透析患者に Evans 症候群を発症した例であり、自験例に近いものとなっているが、透析歴は Case 5 で 2 年、自験例は 13 年と透析期間の差が認められている。

本症例では初期治療のステロイド投与および *Helicobacter pylori* の治療にて寛解を認めているが、セカンドラインの治療が必要となった場合、腎不全のため化学療法や免疫抑制薬など一部の治療法を使用することが困難である。ステロイドの再度の増量にて対応できなければ、脾摘や免疫グロブリン療法、リツキシマブの投与などがセカンドラインの選択肢として考えられる。

結 語

血液透析患者に発症した Evans 症候群の 1 例を経験した。その原因は特定できなかったが、初期治療によって寛解が得られた。慢性腎不全患者では腎性貧血が多くみられるが、溶血性貧血など他疾患の鑑別・除外が重要であると考えられた。

また Evans 症候群は、血液透析との関連性はまだ明らかになっておらず、報告数も少ないため、今後の症例の集積が待たれる。

本症例は第45回日本腎臓学会東部学術大会にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L. The spectrum of Evans syndrome in adults : new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009 ; 114 : 3167-3172.
2. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 125-137.
3. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The Spectrum of Evans syndrome. *Arch Dis Child* 1977 ; 77 : 245-248.
4. Wang W, Herrad H, Pui C, Presbury G, Wilimas J. Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome. *Am J Hematol* 1983 ; 15 : 381-390.
5. Jaime-Perez JC, Guerra-Leal LN, Lopez-Razo ON, Mendez-Ramirez N, Gomez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015 ; 37 : 230-235.
6. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura : a systematic review. *Blood* 2009 ; 113 : 1231-1240.
7. 矢嶋望見. 血液透析膜との接触による単球の免疫応答性の変化. *Clin Eng* 2012 ; 23 : 654-655.
8. 木野恭子, 永井哲士, 金森直明, 高山公洋, 中山文義, 出浦照國, 越川昭三, 岡田 定, 寺田秀夫. 急性腎不全及び多臓器障害を伴った Evans 症候群の1例. *日腎会誌* 1988 ; 30 : 1418.
9. 米本智美, 福島 仁, 野村啓子, 南方 保, 吉田治義. 急性腎不全を合併したエバンス症候群の1例. *日腎会誌* 1997 ; 50 : 576.
10. De Sanctis LB, Mandreoli M, Poggi C, Pileri S, Casanova S, Santoro A. Acute renal failure in a young woman with Fisher-Evans' syndrome. *J Nephrol* 2004 ; 17 : 739-743.
11. Ikeda K, Maruyama Y, Yokoyama M, Kato N, Yamanoto H, Kaguchi Y, Nakayama M, Shimada T, Tojo K, Kawamura T, Hosoya T. Association of Grave's disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1004-1010.
12. 井上雅之, 高橋延行, 森本 聡, 森田龍頼, 西川光重, 岩坂壽二. Evans 症候群を発症した維持血液透析患者の1例. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 700.