

補体関連疾患としての寒冷凝集素症

植田 康敬¹⁾¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Cold agglutinin disease as a complement-mediated disease

Yasutaka Ueda¹⁾¹⁾Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

[要旨]

寒冷凝集素症（CAD）は、体温以下で赤血球抗原に反応する冷式抗体（寒冷凝集素）により引き起こされる自己免疫性溶血性貧血の一種である。末梢循環不全と補体による血管外・内容血を特徴とし、貧血や血栓症のリスクを伴う。CAD の原因となる寒冷凝集素は主に IgM で、赤血球上の I/i 抗原を認識する。CAD の病態には補体古典経路の活性化が深く関与しており、これが溶血や血栓症のリスクにつながる。治療の基本は保温だが、重症例には薬物療法が必要となり、B 細胞を標的とした治療や、補体を標的としたスチムリマブなどの新規治療薬が開発されている。スチムリマブは補体 C1s を阻害し、CAD の貧血や倦怠感を改善する効果が臨床試験で示されたが、末梢循環不全には効果がない。また、投与継続の必要性や効果不十分例の存在など、課題も残されている。CAD の治療は進歩したが、病態のさらなる解明と新たな治療法の開発が求められている。

[Abstract]

Cold agglutinin disease (CAD) is a type of autoimmune hemolytic anemia caused by cold-reactive antibodies (cold agglutinins) that react with red blood cell antigens at temperatures below body temperature. CAD is characterized by peripheral circulatory disturbance and complement-mediated extra- and intravascular hemolysis, accompanied by a risk of thrombosis. The cold agglutinins causing CAD are primarily immunoglobulin M, recognizing I/i antigens on red blood cells. CAD has recently been recognized as a type of monoclonal gammopathy.

The pathogenesis of CAD involves significant activation of the classical complement pathway, leading to risks of hemolysis and thrombosis. While the basic treatment involves keeping the patient warm, severe cases require pharmacological intervention. New treatments have been developed, including agents targeting B cells and sutimlimab targeting complement.

Sutimlimab inhibits complement C1s and has shown efficacy in clinical trials for improving anemia and fatigue in CAD patients, but is ineffective against peripheral circulatory insufficiency. Remaining

challenges include the need for continuous administration and the fact that some cases show insufficient response. Although CAD treatment has advanced, further elucidation of the pathogenesis and the development of new therapies are required. Future research is expected to improve quality of life and prognosis for patients.

[キーワード] 寒冷凝集素症、寒冷凝集素症候群、Cold agglutinin disease、古典経路、スチムリマップ

[はじめに]

寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease) は自己免疫性溶血性貧血 (Autoimmune hemolytic anemia: AIHA) のうち 15~30%を占め、体温以下で赤血球抗原に反応する冷式抗体により惹き起こされる。末梢循環不全と補体による血管外を主体とした溶血を特徴とし、貧血のほか血栓症のリスクが知られている¹⁾。

本稿では CAD の病態と補体の関与、抗補体薬の治療の進歩と、今後の課題について述べる。

[寒冷凝集素症と寒冷凝集素症候群]

AIHAはその抗体の温度作動域により、体温(37℃)で反応する温式と、体温以下で反応する冷式に分けられる。冷式はさらに寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease: CAD) と発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal cold hemoglobinuria: PCH)に分けられるが、その違いは病態を惹き起こす原因抗体の違いによる。CADの原因となる抗体は寒冷凝集素と呼ばれ、古くから研究の対象とされてきた。

CADのうち、原疾患を持たないものは原発性(特発性)CAD、なんらかの疾患に伴うものは二次性CADと呼ばれていた。しかし近年、原発性CADとされる患者の多くで、これまでに知られているリンパ腫とは異なるクローン性のB細胞の増殖が見られることが明らかとなり²⁻⁴⁾、WHO分類第5版におい

て単クローン性免疫グロブリン血症の一種として記載されるに至った⁵⁾。寒冷凝集素症 (CAD) とだけ記載した場合はこうしたリンパ増殖性疾患を指し、続発性に CAD となった疾患群を寒冷凝集素症候群 (Cold agglutinin syndrome: CAS) とすることが提唱されている⁶⁻⁹⁾。

[寒冷凝集素 (Cold agglutinin: CA)]

低温 (0~4℃) で自己あるいは O 型赤血球を凝集させる自己抗体で、ほとんどが IgM からなる。CA が認識する抗原は 1) Ii 抗原、2) Pr、Sa 抗原、3) Sia-11, Sia-b1, Sia-1b1 抗原の 3 つのグループに分けられるが、多くの症例では赤血球上の糖鎖である I/i 抗原を認識する。I/i 抗原は N-アセチルラクトサミンの繰り返し配列からなる多糖類が、直鎖状 (i 抗原) あるいは分岐鎖状 (I 抗原) に結合したもので、赤血球膜上の Band3 蛋白やグリコフォリン、様々な膜糖タンパク質に結合して発現している。胎児や新生児の赤血球では i 抗原が主に認められるが、生後 12~20 ヶ月すると成人同様ほとんどが分岐した I 抗原となる¹⁰⁾。この分岐には glucosaminyl(N-acetyl) transferase 2 遺伝子 (*GCNT2*) が関与しており、変異を持つ家系では成人となっても赤血球上に i 抗原が認められ、先天性の白内障を来することが報告されている¹¹⁾。原発性の CAD の場合、CA はモノクローナル IgM で κ 鎖のものからなり I 抗原

		CAD	LPL/WM	MZLの骨髄への2次浸潤
組織像	骨髄浸潤像	骨髄実質内での結節形成	骨髄実質内での結節形成、骨髄間質、傍骨梁域、血管内への浸潤など多様	骨髄実質内での結節形成/ 骨髄の血管内への浸潤
	細胞学的特徴	核が丸い小リンパ球（時に大型）。形質細胞は典型的にはリンパ球と混在せず、骨髄のびまん性浸潤は限定的	小リンパ球と形質細胞様細胞が混在した骨髄浸潤像で、ダッチャー小体や形質細胞を伴う	淡い細胞質に富む小型から中型のリンパ球で、僅かな形質細胞を伴う
免疫表現型	リンパ球	CD20+, IgKs+(主に), IgMs+, IgDs+, CD27+, CD5±	CD20+, IgMs+, IgDs+, CD27+, CD5±	CD20+, IgMs+, IgDs±, CD5-
	形質細胞様細胞	-	CD20+, CD138-, IgMc+, IgKc+(殆ど)	-
	形質細胞	CD20-, CD138+, IgMc+, IgKc+(主に)	CD20+, CD138-, CD38+, IgMc+, IgKc+(主に)	-
遺伝学	<i>IGHV</i> (重鎖)	<i>IGHV</i> 4-34(85~100%)	<i>IGHV</i> 3(77~83%), <i>IGHV</i> 3-23(24~35%), <i>IGHV</i> 3-7(29%)	<i>IGHV</i> 1-2 (脾臓) <i>IGHV</i> 3-4(節性)
	<i>IGLV</i> (軽鎖)	<i>IGKV</i> 3-20 (59%)	不詳	不詳
	免疫グロブリン体細胞変異率	中 (5%)	高 (>5%)	病型や部位による (5-10%)
	<i>MYD88 L265P</i> 変異	なし	あり(>90%)	あり (30%)
	<i>CARD11</i>	機能獲得変異 5/16(31%)	不詳	5-10%
	<i>KMT2D</i>	機能喪失変異 11/16(69%)	24% (16/260)	9% (脾臓) 28-34%(節性)

CAD:寒冷凝集素症、LPL/WM: リンパ形質細胞性リンパ腫/ Waldenström マクログロブリン血症、MZL:辺縁帯リンパ腫

Randen et al. Haematologica 2014; 99(3)p.502, Table 2を改変

表 1. CAD と B 細胞性腫瘍の鑑別

を認識するが、まれに i 抗原に反応するものがあり、こちらは λ 鎖からなる。

[寒冷凝集素の産生]

健常者でも IgM からなる CA がしばしば検出されるが、力価が低く、病的意義を持たない。これらは Ig 遺伝子のランダムな組換えや何からの感染した病原体の表面構造の類似から産生されたものと考えられている¹²⁾。CAD や悪性リンパ腫に続発する CAD (CAS) における CA はモノクローナルだが、感染症や自己免疫疾患に伴う CAS ではポリクローナルで、原病の改善とともに軽快する一過性のことが多い。

CAD におけるクローン性の B 細胞は CD5±、CD19+、CD20+、CD22+、CD23-、CD38-、CD79b+を示し、ほとんど (90%) で IgM kappa を発現する²⁾。このクローン性の IgM は Ig 重鎖遺伝子の特定の組換え (V4-34) のみで構成され、フレームワーク領域 1 (FR1) がコードする Gln⁶-Trp⁷ (QW モチー

フ) と Ala²³-Val²⁴-Tyr²⁵ (AVY モチーフ) が I 抗原に結合する¹³⁾。

同様に IgM 型モノクローナル抗体を産生するものとして Waldenstrom マクログロブリン血症 (WM) があるが、WM 症例の 90%以上に *MYD88* 遺伝子変異 (L265P) や約 1/3 に *CXCR4* 変異を認める一方¹⁴⁾、CAD では認められない^{2),4)}。また CAD では *KMT2D* や *CARD11* の変異が多く見られるほか、3 番、12 番、18 番染色体の獲得変異 (gain) が高率に見られる点で^{4),15)}、WM と異なる。WM では通常骨髄中に 10%以上の腫瘍細胞増殖を認めるが¹⁶⁾、CAD では 10%以下で、これまで IgM 型の意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS) と考えられてきた疾患群に CAD が含まれている可能性がある。ほかにも中高度悪性度の B 細胞リンパ腫や、慢性リンパ性白血病などの B 細胞リンパ腫に続発する CAS が知られており^{7),17-19)}、主な鑑別点を表にまとめる。(表 1)

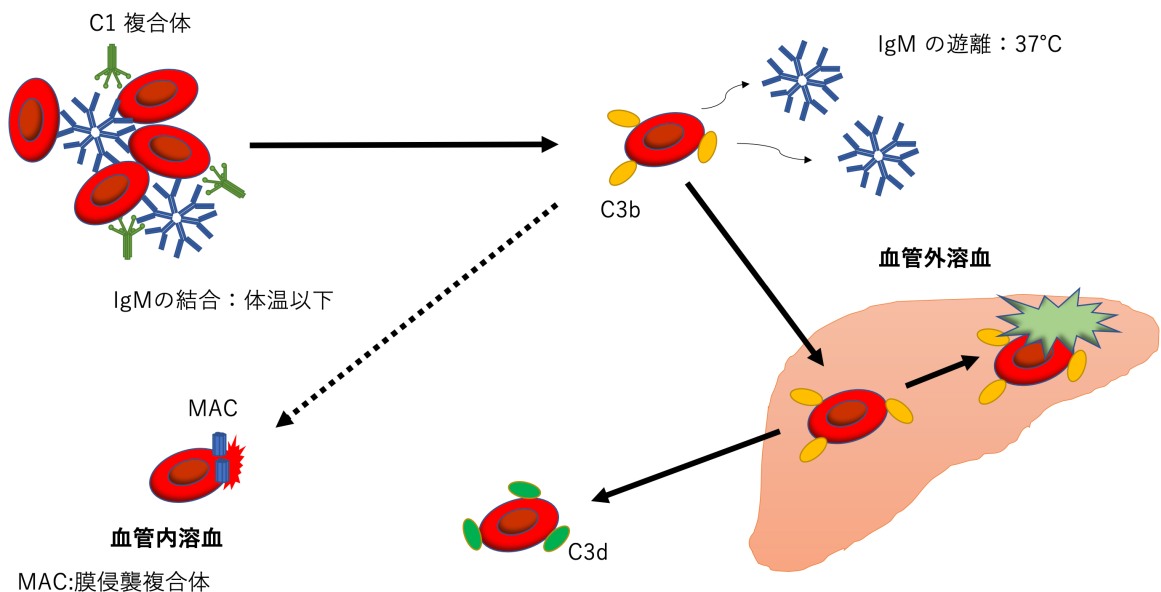


図 1. CAD における溶血の機序

健常者の IgM のほとんど(95%以上)は 5 量体だが、CAD 患者における IgM は 6 量体のものも含まれる。6 量体の IgM は 5 量体の IgM の 15~20 倍補体を活性化しやすく、CAD の病態に寄与していると考えられる²⁰⁾。

CAS を続発する感染症としてマイコプラズマ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、EB ウィルス感染症、SARS-Cov2 などが知られており、いずれも基本的に感染症の改善と共に CAS も改善し、慢性化することは稀である。

[末梢循環不全]

CA は 5 量体、または 6 量体の IgM からなるため、赤血球膜上の I/i 抗原との結合は非共有結合性で可逆的である。体温以下でこの結合は強くなるが、複数の抗原と結合することで赤血球同士を IgM が架橋する形となり、赤血球が凝集 (agglutination) する。凝集した赤血球により末梢循環障害を来とし、レイノー現象や先端チアノーゼのほか、頻度は低いものの四肢末端の壊死を起こすこともある²¹⁾。

[溶血性貧血]

CA は赤血球膜上の I 抗原に体温以下で結合し、赤血球を凝集させる。同時に赤血球膜上で抗原と結合した IgM は補体古典経路を活性化させる。血液循環の中枢で体温付近に温度が上昇すると、この IgM は赤血球から乖離するが、補体古典経路の活性化で形成された C3 転換酵素である C4b2b は赤血球膜上で引き続き働き、赤血球膜上に補体 C3b が蓄積する。C3b によってオプソニン化された赤血球は主に肝臓の Kupffer cell によって貪食され、血管外溶血を来す^{22),23)}。これは Kupffer cell には補体レセプターである CRIg が発現している一方、脾臓のマクロファージには発現していないためと考えられる²⁴⁾。赤血球膜上に C3b の蓄積が多い場合は、赤血球膜上の補体制御因子である DAF、CD59 では補体活性化を抑えきれず、最終的に MAC が形成され、血管内溶血を来す。一方、赤血球上の C3b が補体制御因子である I 因子によって C3d に変換されると、貪食細胞に貪食されにくくなり、溶血に抵抗性となる。(図 1)

[倦怠感]

倦怠感は CAD 患者の 90%以上に認められ、うち半数以上は中等度あるいは重度の倦怠感を訴えている^{25),26)}。原因として貧血のほか、補体経路の活性化、慢性の炎症などが考えられているが、詳細については今後の研究が待たれる。

[血栓症]

CAD 患者は健常者に比べ、1.7～2.4 倍血栓症リスクが高いことが報告されている^{3),27),28)}。静脈系、動脈系いずれもリスクが上昇するとされるが、日本のデータベース解析によると、特に心筋梗塞などの動脈系血栓閉塞症のリスクが高いことが報告されている²⁹⁾。また CAD における血栓症リスクは年間を通じて認められ、夏と比較して秋、冬、または春で有意な差は見られていない^{29),30)}。CAD において血栓症リスクが上昇する機序について詳細は不明だが、①血管内溶血、②補体系と凝固系や血小板の相互作用(クロストーク)、③寒冷凝集素による血流うっ滞などが考えられている。

補体による血管内溶血を特徴とする発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)において、血栓症のリスクは血管内溶血の程度に相関することが知られており³¹⁾、抗 C5 抗体阻害薬による血管内溶血阻止によりそのリスクが大幅に低下することが報告されている³²⁾。温式自己免疫性溶血性貧血(wAIHA)では 10～20%に血栓症が報告されており、多くが深部静脈血栓症(DVT)だが、動脈性のものも認められる³³⁻³⁵⁾。AIHA における血栓症のリスクは、DVT のリスク評価としてよく知られる Padua スコア³⁶⁾に関係せず^{34),37)}、Hb 値の低さや LDH 値の高さなどの溶血の程度に相関し³⁴⁾、特に血管内溶血が高度な場合に重篤な転帰を辿る傾向にあった³³⁾。またほとんどが溶血増悪時に血栓症を発症していることから^{33),34),38)}、血

管内溶血が血栓症のリスクの大きな要因となっていることが示唆される。血管内溶血を来すと、赤血球から damage-associated molecular patterns: DAMPs と呼ばれる様々な物質が血漿中に放出され、特に遊離ヘモグロ빈は凝固を促進するほか、平滑筋弛緩作用を持つ一酸化窒素(NO)を強力に吸着することで血管の平滑筋を収縮させ、微小血管における血流うっ滞の原因となる³⁹⁾。また赤血球膜から露出したフォスファチジルセリンや、赤血球から放出されたアデノシン二リン酸(Adenosine diphosphate: ADP)は血小板を活性化し、血栓傾向を来す⁴⁰⁾。

補体の活性化は CAD における血管外・内容血に重要な役割を果たすが、補体系は凝固系との密接なクロストークにより、活性化そのものが血栓形成に影響を与える⁴¹⁻⁴³⁾。また補体と凝固系の活性化は血球や血管内皮細胞の活性化を通じ、thromboinflammation と呼ばれる⁴⁴⁾血栓傾向をもたらす。

[季節性]

CAD は典型的には冬期に末梢循環不全、貧血が増悪し、気温の上昇する夏季には軽快する⁴⁵⁾。しかし近年臨床データベースを元に行われた解析では、溶血の指標である血清 LDH 値は夏に比べ冬、春は有意に高値だったが、ヘモグロビン値やビリルビン値は季節毎の有意な差は見られなかった³⁰⁾。また季節毎の血栓症の発生率は季節間で有意な差が無く^{29),30)}、年間を通じた補体の活性化が影響していることが伺える。

[予後]

かつては他の AIHA に比べ CAD は経過が安定し、

予後が良好と考えられてきた。しかし近年 CAD は一般集団に比べ有意に予後が悪いと報告され⁴⁶⁾、一般集団に比べ死亡率が高い（調整ハザード比 1.84, 95%信頼区間: 1.32-3.89, $p = .003$ ）ことがデンマークにおけるコホート研究で報告された²⁸⁾。CAS を除外した CAD 患者における死亡率が高い（調整ハザード比 2.35, 95%信頼区間: 1.34-4.13, $p = .003$ ）ことから、背景にある悪性疾患以外の要因が予後に影響していることが考えられた。詳細は不明だが、CAD における血栓症リスクが影響している可能性がある。

[治療]

CAD/CAS の治療の基本は保温である。冬期に症状が増悪することが多いが、一方溶血や血栓症を含め、年間を通じて慢性的な補体の活性化は起こっており³⁰⁾、夏季でも空調機からの冷風に直接当たらないよう長袖を着用したり、多量の冷水の飲用を避けたりなどの注意が必要である。一方保温の効果は個人差が大きく、十分なエビデンスがあるわけではない^{18),47)}。プレドニゾロンなどのステロイドは、温式 AIHA に比べて有効性に乏しく、副作用の問題から推奨されていない^{1),8),17)}。また CAD/CAS における血管外溶血が主に肝臓で起こることから、脾摘は有効性が低く、推奨されない。保温により臨床症状が軽度に留まる場合は経過観察とするが、輸血が必要な貧血を伴っていたり、末梢循環不全により日常生活に支障が出る場合は、治療介入を検討する。

CAD の治療は、①B細胞を標的とした治療と、②補体を抑制する治療に大きく分けられる。①は CAD の病因である CA を減らすことで末梢循環障害と貧血を改善させる可能性がある。②は CA そのものを減らすわけではないため、末梢循環不全の改

善は期待できないが、貧血や補体活性化に伴う倦怠感の改善が期待できる。

① B細胞を標的とした治療

Rituximab は B 細胞に発現する CD20 を標的としたモノクローナル抗体薬で、悪性リンパ腫などの B 細胞の腫瘍のほか、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) などに用いられている。CAD に対して単剤（375mg/m² /週 x4 週投与）療法は全奏効率 45～54%、完全寛解率 4～5%で Hb 回復の中央値は 3～4.5g/d、効果持続期間は 6.5 ヶ月～11 ヶ月と比較的短いが、目立った副作用は認められなかった^{48),49)}。rituximab と bendamustine の併用は、全奏効率 71～78%、完全寛解率 40～53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かった^{3),50)}。Grade 3-4 の好中球減少が 33%(15/45)に見られ、感染症は 11%(5/45)に留まるものの、高齢者や感染リスクの高い患者には注意が必要で、CAD の臨床症状が強い症例や、合併症の少ない症例に推奨される。rituximab に fludarabine を併用すると、全奏効率 76%、完全寛解 21%、奏功期間の中央値は 66 ヶ月以上と有効性は向上するが、Grade 4 の血液学的毒性が 14%に見られ、45%で毒性から fludarabine が減量、または中止されるなど毒性が高いため⁵¹⁾、第 1 選択としては推奨されていない。形質細胞の腫瘍である多発性骨髄腫の治療薬でプロテアソーム阻害剤である bortezomib の有効性が 21 例の既存治療に抵抗性の CAD に検討され、32%が輸血からの離脱、または Hb 2.0g/dL 以上の回復が認められた。奏功期間は 16 ヶ月で、Grade 3 以上の有害事象は 1 例だけで、忍容性も比較的良好であった⁵²⁾。また B 細胞腫瘍の治療薬として用いられるブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤である

ibrutinib⁵³⁾や多発性骨髄腫の治療薬として用いられている daratumumab も有効性が報告されている⁵⁴⁾。

② 補体を標的とした治療

・スチムリマブ (エジャイモ®)

スチムリマブは C1s に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体薬で、古典経路の活性化を阻害することで赤血球膜上の C3b 蓄積を抑制し、血管外・内容血を抑制する⁵⁵⁾。第2経路、レクチン経路には影響しない。2週に1度の点滴治療が必要で、基本的に投与の継続が必要である。

スチムリマブの有効性を評価した2つの臨床試験の結果が報告されている。

CARDINAL 試験は、過去に輸血を受けた CAD 患者 24 名を対象とした前方視的単群試験である⁵⁶⁾。治療評価期間 (23、25、26 週の平均) において、54% (13 名) の患者が追加の輸血や規定外の治療なしに、ヘモグロビン値 12g/dL 以上への正常化、もしくはベースラインから 2g/dL 以上の上昇を達成した。また、最小二乗平均で 2.6g/dL のヘモグロビン値の改善が観察された。

CADENZA 試験は、輸血歴のない CAD 患者 42 名を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である⁵⁷⁾。輸血や CAD に対する規定外の治療を行わずに、ヘモグロビン値がベースラインから 1.5g/dL 以上上昇した患者の割合は、スチムリマブ群で 73% (16/22 例)、プラセボ群で 15% (3/20 例) であり、統計学的に有意な差が認められた。両試験において患者の疲労感が FACIT-Fatigue スコアを用いて評価され、CARDINAL 試験ではベースラインからの推定平均値で 10.9 ポイント、CADENZA 試験では最小二乗平均値 10.8 ポイントの改善が観察された。

注目すべき点として、両試験ともにヘモグロビン値と FACIT-Fatigue スコアが投与開始後 1 週間という短期間で有意に改善したことが挙げられる。この結果は、スチムリマブの効果発現が迅速であることを示唆している

・Pegcetacoplan

Pegcetacoplan はファージディスプレイ法により、C3 に結合する環状ペプチドとしてスクリーニングされた compstatin 類の一つで、二つの環状ペプチドを polyethylene glycol (PEG) で結合した構造をしている⁵⁸⁾。本邦では PNH 患者に対し、C5 阻害薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合の使用が承認されている。AIHA に対する第2相試験において、CAD 患者 2 名に 8 週から 12 週投与され、Hb の回復が認められた⁵⁹⁾。これは赤血球の C3b によるオプソニン化を防ぎ、血管外溶血と血管内容血を阻害したことによるものと考えられた。これを受けて日本でも第3相試験が進んでいたが (NCT05096403)、2024 年 1 月、治験参加者の登録が予定通り進まないことから開発中止となった。

・Riliprubart (SAR445088、BIVV020)

補体 C1s に対する IgG4 モノクローナル抗体だが、Fc 部分の配列を変化させることで、胎児性 Fc レセプター (FcRn) に対する親和性を高め、抗体のリサイクルシステムを利用することで薬剤としての半減期を大幅に延長した製剤である⁶⁰⁾。スチムリマブは活性化、非活性化 C1s 両者に結合するが、Riliprubart は活性化 C1s のみに結合し、より良い薬物動態が示されている⁶¹⁾。第1相試験が健常者⁶¹⁾と CAD 患者⁶²⁾を対象に行われ、1 回の点滴投与後 15 週にわたって効果が持続したと報告されたが、

2024 年 7 月、「他のプロジェクトの優先順位付け」を理由として CAD に対する開発は中止されることが発表された。

[CAD に対する抗補体薬の課題]

CAD において CA が補体古典経路の活性化を来とし、溶血ほか様々な臨床症状を来していることから、CAD における治療として補体古典経路を阻害する事は合理的と考えられる。しかし様々な課題が残されている。

・末梢循環不全

CAD における赤血球凝集は、多量体である IgM 抗体が体温以下で赤血球に結合することで生じるため、抗補体薬は凝集そのものを止めることは出来ない。そのため末梢循環不全の症状が強い患者に対しては、CA を減らすような、即ち IgM を産生する B 細胞を標的とした治療を考える必要がある。rituximab や bendamustin、ibrutinib などが試されているが、IgM 値が低下しても末梢循環不全や溶血が改善しない患者もあり、今後さらなる研究の進展が待たれる。

・投与継続の必要性

スチムリマブの有効性は、投与期間中は持続するが、中止すると投与前と同程度の貧血に戻る。規定の投与間隔（14 日毎）を延長すると貧血増悪のリスクがあるため、患者には十分注意しておく必要がある。実際に CARDINAL 試験で投与間隔が 17 日を超えた患者 10 名において貧血の再発が 6 例（60%）に見られ、5 例（50%）で輸血が実施された⁶³⁾。ただし PNH に対する抗補体薬投与時の様に、中止により重症の血管内溶血発作を来すわけではなく、治療前の状態に戻る⁶⁴⁾。このため、貧血が改善する夏季

は投与を休止する患者もいるが、CAD において年間を通じて補体の活性化が生じているという報告もあり³⁰⁾、個々の症例毎に慎重に判断する必要がある。

・効果不十分例

CARDINAL 試験では 24 例中 3 例で血液学的改善が認められず、CADENZA 試験では 22 例中 3 例が 1.5g/dL 以上の Hb 値改善を達成しなかった。現時点でこれらの症例でスチムリマブの効果が十分に得られなかった理由については不明であるが、CADENZA 試験での反応不良例では、経過中に貧血の進行や血清 LDH 値の上昇などが見られる⁵⁷⁾。スチムリマブの薬物動態について民族間差が明らかとなり、日本人集団は非日本人集団に比べ、スチムリマブの血中濃度が高くなる傾向が示されたが、規定の投与量では有効性に差が無かったとされ⁶⁵⁾、有効性との関連は明らかでない。また何れの臨床試験においても、Hb 値が正常化（12 g/dL 以上）したものは少ない。古典経路活性化の程度が極めて強い場合にスチムリマブで十分に抑制出来ていない可能性がある。

・血栓症リスクは低下するか？

CAD における血栓症リスクは、①末梢循環不全②血管内溶血③補体活性化など複数の要素が関係しているものと考えられる。このうち②、③については抗補体薬で改善が期待できるが、①については抗補体薬による効果は期待できない。CAD に対するスチムリマブの血栓症への影響についてはまだ十分なデータが無く、今後の解析が待たれる。

・自己免疫性疾患のリスク

C1q 欠損症のほぼ全例⁶⁶⁾、C1r、C1s 欠損症の 57%

に⁶⁷⁾全身性エリテマトーデス (SLE) や類似症状が見られることから、C1s を継続的に阻害することは、理論上自己免疫疾患の発症リスクが懸念される。これまでのところ、スチムリマブの長期使用 (中央値 99 週) 報告では、SLE などの新たな自己免疫疾患発症は報告されていない⁶⁸⁾。一方スチムリマブ承認に至った臨床試験において、抗核抗体が陽性で SLE などの自己免疫疾患をもつ患者は除外され、また新たに自己免疫疾患を発症した患者はいなかったが、66 例中 3 例 (4.5%) において自己免疫疾患の既往の再発、または増悪が見られたと FDA の添付文書に記載されており⁶⁹⁾、スチムリマブ投与前の自己免疫疾患既往の確認と、投与開始後の臨床症状の出現に注意が必要である。

・実際の治療選択

上記の治療薬による特性の違いから、その症状に応じた治療薬選択法が提案されている⁷⁰⁾。すなわち貧血が強い場合や、早急に貧血を改善させる必要がある場合はスチムリマブを、末梢循環不全症状が強い場合はリツキシマブなど B 細胞を標的とした治療薬を、その他患者の状態に合わせて選択することが推奨されている。本邦においても貧血に対してはスチムリマブ、B 細胞標的薬 (適応外) が、末梢循環不全症状に対しては B 細胞標的薬 (適応外) が推奨されている⁷¹⁾。

[おわりに]

現在 CAD に対して認可された治療薬はスチムリマブのみであるが、効果不十分例の存在や末梢循環不全など、未解決の課題が多く残されている。B 細胞を標的とした治療薬は、循環不全や貧血など、CA を減少させることで根本的な治療が期待できるが、

副作用の問題もあり、長期的に病状をコントロールすることは難しい。今後患者の生活の質と予後の改善をめざし、さらなる病態の理解と治療薬の開発が待たれる。

[利益相反]

本稿に関わる著者の COI 開示を以下に行う。植田 康敬 講演謝礼 (サノフィ株式会社)。

[文献]

- 1) 三谷絹子. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 2023.
- 2) Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; **99**(3): 497-504.
- 3) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; **136**(4): 480-8.
- 4) Malecka A, Delabie J, Ostlie I, et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. *Blood Adv* 2020; **4**(6): 993-6.
- 5) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid

- Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**(7): 1720-48.
- 6) Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *The New England journal of medicine* 2021; **385**(15): 1407-19.
 - 7) Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; **29**(3): 455-71.
 - 8) Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; **176**(3): 395-411.
 - 9) Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; **177**(2): 208-20.
 - 10) Marsh WL. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. *Br J Haematol* 1961; **7**: 200-9.
 - 11) Reid ME. The gene encoding the I blood group antigen: review of an I for an eye. *Immunohematology* 2004; **20**(4): 249-52.
 - 12) Potter KN. Molecular characterization of cold agglutinins. *Transfus Sci* 2000; **22**(1-2): 113-9.
 - 13) Potter KN, Hobby P, Klijn S, Stevenson FK, Sutton BJ. Evidence for involvement of a hydrophobic patch in framework region 1 of human V4-34-encoded Igs in recognition of the red blood cell I antigen. *J Immunol* 2002; **169**(7): 3777-82.
 - 14) Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014; **123**(11): 1637-46.
 - 15) Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; **183**(5): 838-42.
 - 16) Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017; **3**(9): 1257-65.
 - 17) Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; **41**: 100648.
 - 18) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; **122**(7): 1114-21.
 - 19) Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol* 2020; **190**(4): e183-e4.
 - 20) Hughey CT, Brewer JW, Colosia AD, Rosse

- WF, Corley RB. Production of IgM hexamers by normal and autoimmune B cells: implications for the physiologic role of hexameric IgM. *J Immunol* 1998; **161**(8): 4091-7.
- 21) Nakagawa H, Kato C, Miyata Y. Necrosis secondary to cold agglutinin disease. *Cmaj* 2022; **194**(14): E528.
 - 22) Jaffe CJ, Atkinson JP, Frank MM. The role of complement in the clearance of cold agglutinin-sensitized erythrocytes in man. *J Clin Invest* 1976; **58**(4): 942-9.
 - 23) Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 363278.
 - 24) Helmy KY, Katschke KJ, Jr., Gorgani NN, et al. CRiG: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell* 2006; **124**(5): 915-27.
 - 25) Joly F, Schmitt L, Watson PM, Pain E, Testa D. PRO55 Impact of Cold Agglutinin Disease and Its Related Fatigue on Patients' Daily Life: An Online Survey Among 50 US Patients. *Value in Health* 2021; **24**: S207.
 - 26) 26. Joly F, Dasmahapatra P, Su J, DiBenedetti D, Kosa K, Hill Q. Development of a cold agglutinin disease-specific patient-reported outcome symptom measure. *Blood* 2021; **138**: 4057.
 - 27) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; **4**(4): 628-35.
 - 28) Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Advances* 2019; **3**(20): 2980-5.
 - 29) Kamesaki T, Nishimura JI, Wada H, et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol* 2020; **112**(3): 307-15.
 - 30) Roth A, Fryzek J, Jiang X, et al. Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease. *Transfusion* 2021.
 - 31) Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013; **97**(6): 749-57.
 - 32) Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007.
 - 33) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic

- anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014; **124**(19): 2930-6.
- 34) Lecouffe-Desprets M, Neel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015; **14**(11): 1023-8.
- 35) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018; **93**(9): E243-E6.
- 36) Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(11): 2450-7.
- 37) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PloS one* 2018; **13**(11): e0207218.
- 38) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003; **8**(1): 53-6.
- 39) Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; **293**(13): 1653-62.
- 40) Gerber GF, Brodsky RA. ADP: the missing link between thrombosis and hemolysis. *Blood Adv* 2023; **7**(20): 6364-6.
- 41) Conway EM. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J Thromb Haemost* 2015; **13 Suppl 1**: S121-32.
- 42) Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship. *British Journal of Haematology* 2018; **180**(6): 782-98.
- 43) Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation. *Seminars in Immunopathology* 2012; **34**(1): 151-65.
- 44) Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunological Reviews* 2016; **274**(1): 245-69.
- 45) Lyckholm LJ, Edmond MB. Seasonal Hemolysis Due to Cold-Agglutinin Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**(7): 437-.
- 46) Hansen DL, Möller S, Frederiksen H. Survival in autoimmune hemolytic anemia remains poor, results from a nationwide cohort with 37 years of follow-up. *Eur J Haematol* 2022; **109**(1): 10-20.
- 47) Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018;

- 181(3): 320-30.
- 48) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; **103**(8): 2925-8.
 - 49) Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma* 2006; **47**(2): 253-60.
 - 50) Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017; **130**(4): 537-41.
 - 51) Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; **116**(17): 3180-4.
 - 52) Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018; **132**(5): 547-50.
 - 53) Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood* 2021; **138**(20): 2002-5.
 - 54) Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, et al. The Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Frontiers in Immunology* 2021; **12**.
 - 55) Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood* 2014; **123**(26): 4015-22.
 - 56) Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England journal of medicine* 2021; **384**(14): 1323-34.
 - 57) Roth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 2022; **140**(9): 980-91.
 - 58) Mastellos DC, Ricklin D, Sfyroera G, Sahu A. From discovery to approval: A brief history of the compstatin family of complement C3 inhibitors. *Clin Immunol* 2022; **235**: 108785.
 - 59) Grossi F, Shum MK, Gertz MA, et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA). *Blood* 2018; **132**(Supplement 1): 3623-.
 - 60) Simmons KT, Chan J, Hussain S, et al. Anti-C1s humanized monoclonal antibody SAR445088: A classical pathway complement inhibitor specific for the active

- form of C1s. *Clinical Immunology* 2023; **251**: 109629.
- 61) Chow T, Shamszad P, Vinnard C, et al. First-in-human study with SAR445088: A novel selective classical complement pathway inhibitor. *Clin Transl Sci* 2023; **16**(4): 673-85.
 - 62) D'Sa S, Vos JMI, Barcellini W, et al. Classical Complement Inhibition By SAR445088 (BIVV020) in Adults with Cold Agglutinin Disease: Safety, Tolerability and Activity Results from the Open-Label, Non-Randomized, Single-Dose Phase 1b Study. *Blood* 2023; **142**(Supplement 1): 1069-.
 - 63) 医薬品医療機器総合機構 独. エンジャイモ申請資料概要. 2022.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220616001/index.html> (accessed Nov14 2024).
 - 64) Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. *Am J Hematol* 2023; **98**(8): 1246-53.
 - 65) Frank T, Kovar A, Strougo A, Vage C, Teuscher N, Wong N. Sutimlimab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Cold Agglutinin Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2023; **386**(2): 143-55.
 - 66) Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998; **199**(2): 265-85.
 - 67) Carneiro-Sampaio M, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; **28 Suppl 1**: S34-41.
 - 68) Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Long-term efficacy and safety of continued complement C1s inhibition with sutimlimab in cold agglutinin disease: CADENZA study Part B. *eClinicalMedicine* 2024; **74**.
 - 69) Administration FaD. ENJAYMO Full prescribing information 2023.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761164s003lbl.pdf.
 - 70) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol* 2023; **14**: 1180509.