

## 混合型自己免疫性溶血性貧血をともなう Evans 症候群の 1 症例

天本 貴広<sup>1)</sup> 江頭 弘一<sup>1)</sup> 川野 洋之<sup>1)</sup> 東谷 孝徳<sup>2)</sup> 石丸 健<sup>3)</sup>  
佐藤進一郎<sup>3)</sup> 奥 英二郎<sup>4)</sup> 今村 理恵<sup>4)</sup> 中島 収<sup>1)</sup> 岡村 孝<sup>4)</sup>  
佐川 公矯<sup>5)</sup>

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) は赤血球に対する自己抗体の産生を特徴とする。AIHA は、抗体が赤血球と最もよく反応する至適温度により分類され、その分類には、温式 AIHA、冷式 AIHA、発作性寒冷血色素尿症、混合型 AIHA、そして薬剤依存性 AIHA など含まれる。

今回、我々は混合型 AIHA による急速で重篤な溶血をともなう Evans 症候群を経験し、赤血球に対する自己抗体解析を行ったので報告する。

患者は、70 歳女性、2009 年 10 月 11 日、全身衰弱と四肢の痺れにより当院に搬送された。入院時の身体所見で黄疸と貧血が認められたが、肝臓と脾臓の腫大はなかった。Hb 4.7g/dl、Ht 13.7%、網状赤血球 47.6%、血小板数 11,000/ $\mu$ l で、生化学検査では、総ビリルビン 3.24mg/dl、LD 802U/l、Hb 尿も認められた。直接抗グロブリン試験は陽性で広範囲 (4+)、抗 C3bC3d (4+)、抗 IgG (4+) であった。抗体検査で、冷式抗体が認められたが、抗 I 特異性や抗 i の特異性は認められず、抗体価は生理食塩液法で 128 倍、4°C 条件下のアルブミン法で 512 倍であった。3 日後、患者は重篤な溶血性貧血による多臓器不全により死亡した。

キーワード：混合型自己免疫性溶血性貧血、Evans 症候群、温式自己抗体、冷式自己抗体

### はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; AIHA) は、自己抗体の反応温度域により冷式もしくは温式 AIHA に分類される。また、稀に冷式と温式の自己抗体が共存する場合があります。Sokol<sup>1)</sup>らにより、混合型 (Mixed-Type) AIHA として提唱されている。さらに、AIHA に特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP) が合併した場合、Evans 症候群と呼んでいる。

今回、ITP 加療中に突然強度の溶血を呈し 3 日で死亡した症例を経験した。精査の結果、患者血液中には冷式ならびに温式自己抗体が検出され、さらに温式自己抗体は非特異的抗体と抗 C の特異性を示した。

本症例は、ITP に混合型 AIHA を合併し急激な悪化をたどった Evans 症候群と考えられ、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：70 歳、女性。

主 訴：手足の痺れ、全身倦怠感。

家族歴：特記事項なし。

輸血歴：不明。

妊娠歴：有り。

既往歴：シェーグレン症候群 (抗 SS-B/La 陽性)、クラミジア気管支炎の既往あり。1999 年に ITP の診断を受け当院血液腫瘍内科にて加療中であった (2008 年 5 月時点 PAIgG : 322ng/ $10^7$  cells)。2004 年に甲状腺機能低下症と診断されステロイド剤、甲状腺ホルモン剤、止血剤、胃腸薬、ビタミン剤等を服用。2009 年 9 月 10 日からは、鎮咳剤、去痰剤、抗生物質が処方された。

現病歴：2009 年 10 月 8 日、血小板  $1.3 \times 10^4/\mu$ l と著明な低下を認め、プレドニゾロン 5mg から 30mg へと増量。10 月 11 日早朝より急に全身倦怠感、手足の強い痺れを自覚し当院に救急搬送された (患者本人の寒冷

1) 久留米大学病院臨床検査部  
2) 久留米大学医学部附属臨床検査専門学校  
3) 北海道赤十字血液センター  
4) 久留米大学病院血液腫瘍内科  
5) 福岡県赤十字血液センター

〔受付日：2011 年 8 月 31 日、受理日：2012 年 3 月 13 日〕

Table 1 Admission test results for the patient

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
RBC	153 10 <sup>4</sup> /μl	AST	50 IU/l	Direct Coombs test	
Hb	4.7 g/dl	ALT	15 IU/l	broad spectrum (4+)	
Ht	13.7 %	LD	802 IU/l	anti IgG (4+)	
MCV	90 fl	ALP	205 IU/l	anti C3b, C3d (4+)	
MCH	30.7 pg	TP	6.52 g/dl	control (0)	
MCHC	34.3 %	Alb	3.29 g/dl	Coagulation test	
WBC	13,500 μl	T-Bil	3.24 mg/dl	PT (sec)	12.7 sec
Eos.	0.6 %	D-Bil	0.07 mg/dl	PT (%)	113 %
Bas.	0.1 %	BUN	27.2 mg/dl	PT INR	0.93
Neu.	88.3 %	Cr	0.64 mg/dl	APTT	17.4 sec
Mono.	6.5 %	UA	4.63 mg/dl	Fib	228 mg/dl
Lymph.	4.5 %	Na	141 mEq/l	FDP	8.2 μg/ml
Platelets	1.1 10 <sup>4</sup> /μl	K	3.5 mEq/l	Urine	
Ret	47.6 %	Cl	111 mEq/l	Hemoglobinuria (positive)	
		Ca	8.52 mEq/l		
		CRP	0.28 mg/dl		

(Hemoglobin and platelets were significantly reduced and DAT was positive.)

Table 2 Blood typing and antibody tests

ABO · Rh blood type							Antibody test		
AutoVue							Antibody screening		
Anti-A	Anti-B	A1Cell	B Cell	Anti-D	Control		I Cell	II Cell	III Cell
(0)	(4+)	(4+)	(3+)	(4+)	(0)	Untreated (LISS-AGT)	(3+)	(2+)	(3+)
						Ficin treated	(4+)	(2+)	(4+)
Tube test method							Antibody detection test		
	Anti-A	Anti-B	A1Cell	B Cell	Anti-D	Rh-Control	1 ~ 11 Cell		Cont.
saline	(0)	(4+)	(3+)	(1+s)	(2+)	(0)	Non specific: (3+s)		(3+s)
RT, 15 min	(0)	(4+)	(3+)	(2+)	(3+)	(w+)	Non specific: (4+)		(4+)
4°C, 5 min	(0)	(4+)	(3+)	(2+)	(3+)	(2+)	Non specific: (4+)		(2+)
							Non specific: (1+ ~ 2+)		(2+)
washed patient cell							Elution test (DT elution method)		
saline	(0)	(4+)	NT	NT	(2+)	(0)	Non specific: (4+)		NT
RT, 15 min	(0)	(4+)	NT	NT	(3+)	(0)	Non specific: (1+)		NT
4°C, 5 min	(0)	(4+)	NT	NT	(3+)	(0)			
Other blood type							Donath-Landsteiner antibody		
Ccee Le (a-b-) Fy (a+b-) Jk (a-b+) Di (a-)							(Negative)		

(Cold-type and warm-type autoantibodies were detected, and the warm-type autoantibody showed specificity of nonspecific antibody and anti-C.)

RT: room temperature LISS: low ionic strength solution AGT: anti-globulin test PeG: polyethylene glycol NT: not tested

暴露は確認できなかったが、10月10日頃より寒気が流れ込んだ影響で、気温は全国的に平年を下回っていた。

入院時所見：意識清明。血圧 168/65mmHg。眼瞼結膜は貧血様で、眼球黄染が観察された。胸部異常および肝・脾腫は認めなかった。しかし、両側大腿に網状紅斑が出現し、紫斑と血尿を認めた。

入院時検査成績：Table 1 に入院時の検査成績を示す。

血液検査で、網状赤血球 47.6% と増加、Hb 値は 4.7 g/dl と異常低値を認めた。生化学検査では、LD 値 802 U/l、総ビリルビン値 3.24mg/dl と高値を示し Hb 尿も

認められた。さらに、直接抗グロブリン試験は陽性で、グリーンクームス血清バイオクロン®(Ortho-Clinical Diagnostics 社；OCD) (4+)、抗ヒト IgG 血清 (OCD) (4+)、バイオクロン®抗 C3b, C3d (OCD) (4+)、生理食塩液対照 (0) の結果から AIHA と診断された。

#### 方法および結果

入院後検査成績と臨床経過：Table 2 に輸血関連検査の詳細とその結果を示す。

## 1. 血液型検査

### 1) 血液型検査既往歴

2005年4月に2回の検査歴があり、共にB型Rh(D)陽性の結果であった。

### 2) 入院時血液型検査

2009年10月11日、全自動輸血検査機器(AutoVue : OCD)による検査で、抗A(0)、抗B(4+)、A<sub>1</sub>血球(4+)、B血球(3+)、抗D(4+)、Control(0)、ABO血液型がオモテ・ウラ不一致を示し、Rh(D)血液型は陽性と判定された。的手法(試験管法)による再検ではAutoVueと同様の結果が得られた。

### 3) その他の血液型

グリシン塩酸/EDTA(ガンマEGAキット: Immucor Gamma社)による処理後の患者血球のタイピングは、Ccee, Le(a-b-), Fy(a+b-), Jk(a-b+), Di(a-)であった。

## 2. 不規則抗体検査

### 1) 不規則抗体スクリーニング検査(AutoVue)

2005年4月の不規則抗体スクリーニング検査は、Ficin法で非特異的な凝集を認め2009年10月11日の検査でもFicin未処理および、Ficin処理の全血球に強弱のある凝集を認めた。

### 2) 不規則抗体同定検査

生理食塩液法で、自己対照を含む全てのパネル血球(OCD)に(3+s)の凝集を認め、15分室温放置後判定では(4+)に増強した。ポリエチレングリコール(ガンマペグ(PeG): Immucor Gamma社)-抗グロブリン法(PeG-AGT)では、全てのパネル血球に(4+)の凝集を認めたが、自己対照のみ(2+)の凝集であった。また、血液型特異性の有無および同種抗体の識別を目的に、32倍希釈血漿を用いPeG-AGT法を実施したが、血液型特異性や同種抗体の存在を示唆するような凝集の強弱は認められなかった。

### 3) 赤血球抗体解離試験

自己抗体の特異性確認のため、DT解離液II(ジクロロメタン・ジクロロプロパン解離液II: OCD)を用いた解離試験を行い、PeG-AGT法にて同定した結果、全てのパネル血球に(3+)の凝集を認めた。また、8倍希釈解離液を用いPeG-AGT法を実施したが、全てのパネル血球に(1+)の凝集を認め血液型特異性を示唆するような所見は認められなかった。

### 4) Donath-Landsteiner抗体検査

Donath, J. & Landsteiner, K. <Munch. Med. Wochenschr. 51, 1590-1603 (1904)>の方法を一部改変し検査したところ、Donath-Landsteiner抗体は陰性であった。

## 3. 同種抗体の有無の精査

### 1) 自己抗体の吸収

PeG試薬と自己血球を用い血漿中の自己抗体を吸収後、再度同定検査を行ったところ、全てのパネル血球に(2+)の凝集を認めた。

2) ウサギ血球ストローマを用いた寒冷凝集素の吸収除去(寒冷凝集素吸収試薬: Immucor Gamma社)

ウサギ血球ストローマを用いた寒冷凝集素吸収除去後のPeG-AGT法による同定検査では、(1+)の非特異凝集反応と、(2+)の凝集を呈する抗Cが疑われた。(C抗原ホモ接合血球で(2+)、ヘテロ接合血球(1+)となり非特異凝集反応にマスクされた状態であった。)

3) 0.2M 2-メルカプトエタノール(2-ME)処理血漿を用いた同定

2-MEにてIgM抗体処理後、異なる同定パネル(Immucor Gamma社)にてアルブミン(オゾン®重合アルブミン液: OCD)-抗グロブリン法(Alb-AGT法)を実施した。その結果、ウサギ血球ストローマ処理による検査結果と同様に抗C様特異性が認められた。また、残血漿をccEE血球で吸収後上清を採取しAlb-AGT法を実施するとホモ接合血球とヘテロ接合血球で凝集の差は無く(w+)、抗Cの特異性を認めた。

## 4. 寒冷凝集素の反応温度域と単球貪食能試験

Table 3に寒冷凝集素の反応温度域と単球貪食能試験(monocyte monolayer assay; MMA)を示す。寒冷凝集素の反応温度域を測定してみると直接凝集法で37℃までの反応域を認め、アルブミン添加後ではさらに抗体価の上昇が認められた。また、I型およびi型血球ともに同様の凝集がみられたことから抗Iの特異性は否定的であった。(抗Pr特異性も否定的。)また、健常人より分離した単核球を用いて、Arndtらの方法を一部改変して実施した単球貪食能試験<sup>2)</sup>での貪食率は、5%未満で陰性と判定された。

## 5. フローサイトメトリー法による抗体アイソタイプ測定<sup>2)</sup>

抗ヒトIgGおよびIgM・PE標識抗体を用いて免疫グロブリンクラスを測定した。さらに、抗ヒトIgG1, IgG2, IgG3, IgG4, マウスモノクローナル抗体と抗マウスIgG・PE標識抗体を用いてIgGサブクラスを測定したところ、IgG1, IgG2, IgMが検出された(Fig. 1)。

## 6. 臨床経過

2009年10月11日の来院時の意識レベルは、GCS12(E4, V3, M5)へと低下し、メチルプレドニゾロン500mgの投与とRCC-LR2単位が輸血され、Hb値6.3g/dlとなった。10月12日、全身倦怠感と38℃台の発熱を認め、SPO<sub>2</sub>の低下とHb値5.2g/dlであったことから、メチルプレドニゾロン500mgの追加投与とRCC-LR2単位が輸血された。10月13日には、LD値12.936U/

Table 3 Characteristics of the cold agglutinin and monocyte monolayer assay

Method	Blood type		4°C	20°C	25°C	30°C	37°C
Saline method	B	I	128	2	2	2	2
		i	128	2	2	<2	<2
	O	I	128	4	4	4	2
		i	128	2	<2	<2	<2
Albumin method	B	I	512	256	128	64	16
		i	256	64	32	32	8
	O	I	256	64	16	16	8
		i	512	64	16	16	4

monocyte monolayer assay			
Monocyte	Patient serum + Red cell	Patient serum + Fresh serum + Red cell	
Donor	I	1%	2%
	II	2%	1%
	III	0%	1%

(Anti-I specificity was negative and expansion of the reaction temperature region was observed)

(Monocyte monolayer assay was less than 5%, so it was judged as negative.)

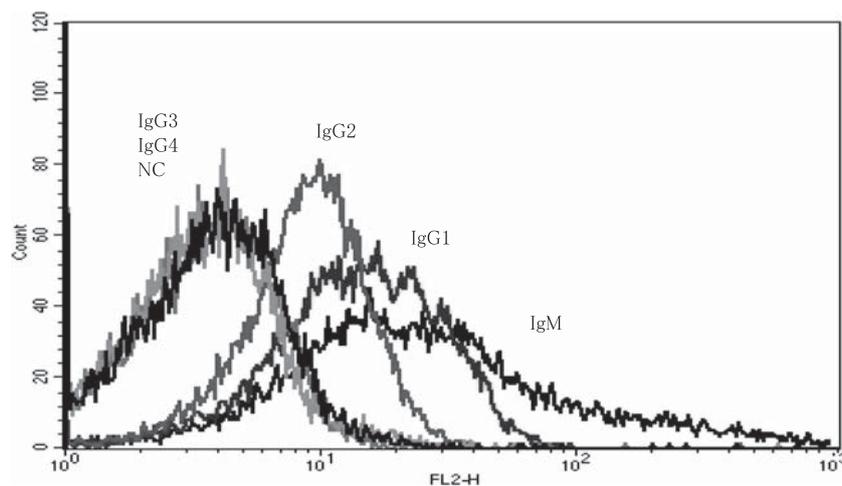


Fig. 1 Isotype of cold antibody in the patient's serum by flow cytometry  
 NC: negative control  
 (IgG1 IgG2 IgM was detected.)

I, 総ビリルビン値 9.7mg/dl と上昇し、検体の溶血は外観からも容易に判断できるほど黒褐色に変化していた (Fig. 2).

意識レベルは、一時回復するも再度低下。呼吸状態悪化のため、気管挿管し人工呼吸管理とした。しかし、その後 40°C 台の発熱が持続し、多臓器不全、急性呼吸不全により 2009 年 10 月 13 日永眠された。

## 考 察

患者は、1999 年より ITP の診断を受け外来加療中であつた。その時より IgM は高値を示し (Fig. 3)、2009 年 4 月 23 日時点では M 蛋白の出現 (IgM-κ 型) を認め

たが、骨髓検査では形質細胞の増殖を認めず多発性骨髓腫は否定された。さらに、末梢血と骨髓での細胞表面形質検査で κ, λ 鎖に偏りを示すリンパ形質細胞の増殖は認めず、原発性マクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病も否定的であつた。また、全身 CT 検査で異常なく、悪性リンパ腫や固形腫瘍を疑う所見は認めなかつた。IgM 値は ITP を発症した 1999 年時も高値 (1,340 mg/dl) を示し、以後の経過で慢性寒冷凝集素症を示唆するようなレイノー徴候や網状皮斑などは認めていなかつた。

本症例は入院時、補体成分量の消費性低下 (C3 : 49 mg/dl, C4 : 4mg/dl)、提出検体の血球凝集、血液型

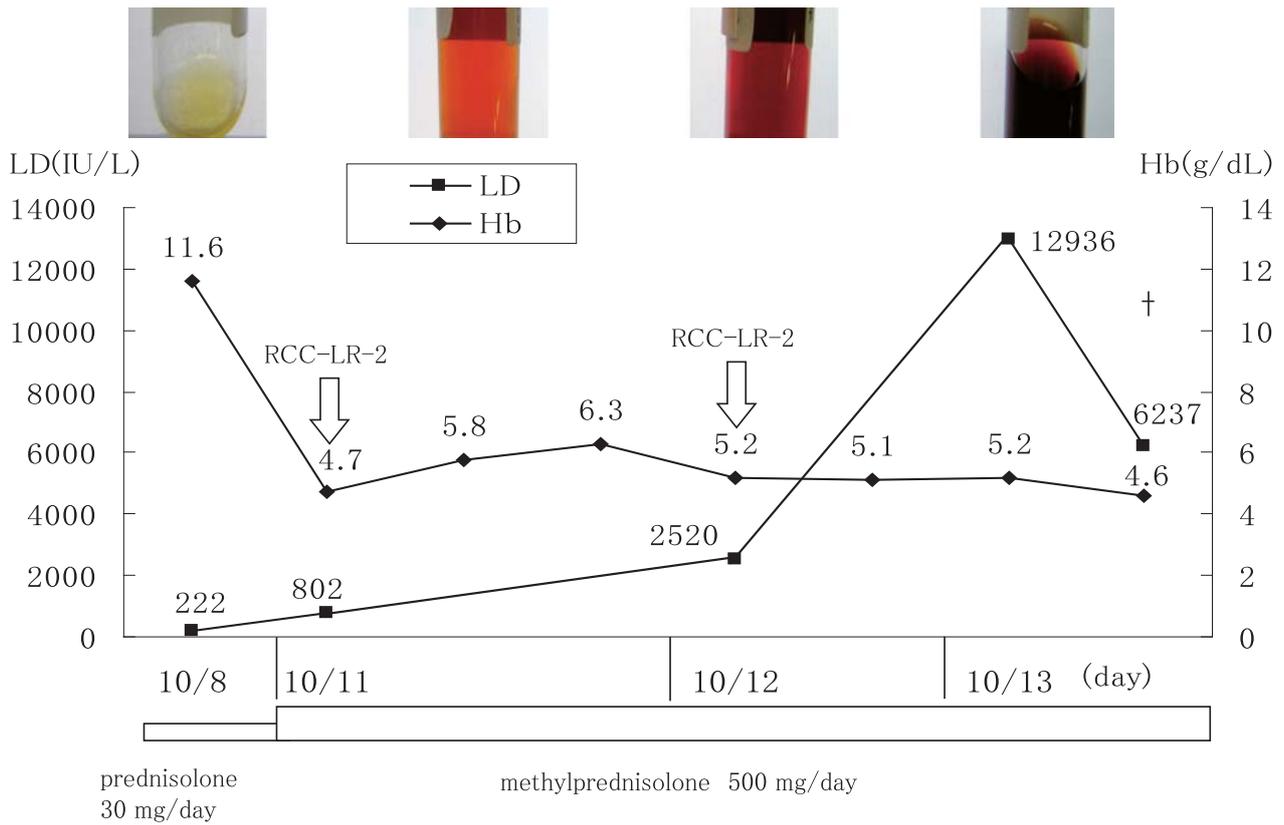


Fig. 2 Clinical course of the patient and a photo of the blood sample  
The photo was taken after centrifugation.  
(Hemolysis progressed so rapidly that it could be judged even from the appearance.)

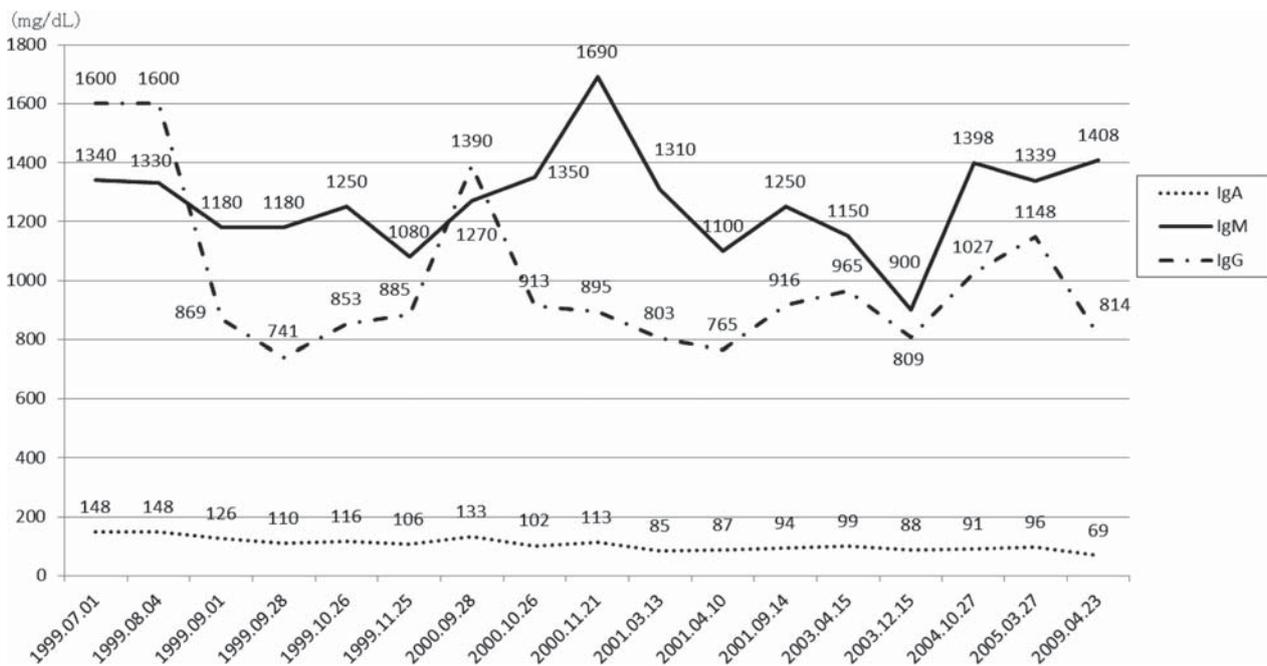


Fig. 3 Fluctuation of immunoglobulin  
(IgM value was constantly high.)

検査のウラ検査の反応、不規則抗体同定検査の結果、さらに臨床症状などから、寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease ; CAD) が強く疑われた。CAD は感染や悪性腫瘍などに続発した症例も多く報告されているが、本症例はマイコプラズマ等の感染や卵巣腫瘍等の悪性腫瘍所見が無かったことから特発性と考えられた。CAD (抗 I) の中には、力価が何万倍であっても、本症例のように数日で死に至る激烈な溶血を呈する報告は少ない。今回の冷式自己抗体の力価は、4℃ において 128 倍と比較的低力価であったが血管内溶血の所見から補体結合性の強い抗体と思われ、反応温度域は低温から 37℃ まで活性が認められた。CAD の Variant である低力価 CAD は補体関与が強いとの報告があり<sup>3)</sup>、Shulman ら<sup>4)</sup>の報告では、12 例すべての低力価寒冷凝集素が 37℃ まで反応温度域の拡大を認めており、そのほとんどが Ii 特異性を示していない。その点は本症例に酷似しており、反応温度域の拡大を認め、Ii 特異性を示さない低力価の冷式自己抗体は、補体活性が強い可能性が考えられることから、慎重な経過観察が必要と思われる。

一方、本症例に関与する抗体分析では、寒冷凝集素の吸収除去や IgM 抗体処理検体を用いた間接抗グロブリン試験により、IgG に属する抗体の共存が示唆され、後日実施したアイソタイプ検査により、IgG1、IgG2、IgM の共存が確認された。さらに間接抗グロブリン試験により、非特異的な自己抗体と抗 C 特異性のある抗体が同定され、この抗 C は患者血液型が Ccee であることから自己抗体と考えられた。しかし、今回の急激な溶血は、補体活性化による血管内溶血であったこと、また、補体活性が強いとされる IgG3 が認められなかったことや抗体価も比較的低いことから IgG の関与は低く、溶血の主体は IgM 抗体ではないかと考えている。また、輸血した 2 バッグの Rh 因子がそれぞれ CCee, ccEE であり、輸血効果は初回輸血 (CCee) で認められ 2 回目の輸血 (ccEE) では効果が低かったことから自己抗 C の溶血への関与は低いのではないかと考えている。

Michel の報告<sup>5)</sup>によると、Evans 症候群 68 例の解析では、ITP と AIHA 同時発症が 61%、いずれかが先行して発症する場合が 39% としており、ITP が先行する場合もある。その報告の中で Evans 症候群は半数で原因疾患を有しており、自己寛容の破壊が複数のステップを経て自己免疫的な機序で血球減少を生じていることを推測している。

本症例では、PAIgG : 322ng/10<sup>7</sup> cells と高値を示し、過去複数回の骨髄所見でも巨核球は正形成であり、血小板膜蛋白抗体は未測定であるが ITP に合致する所見と考えられた。H. pylori 尿素呼吸気試験は陰性、過去には、抗核抗体や M 蛋白は未検出であったが、今回の AIHA

発症 5 年前から慢性甲状腺炎を発症し半年前に免疫電気泳動検査で IgM-κ 型 M 蛋白が検出された。AIHA 発症 1 カ月前の検査では抗 SS-B/La 陽性化が観察されており、自己寛容システムが経時的・段階的に破たんしたと推察された。

AIHA 患者への輸血は適合血の確保が困難なことから可能な限り避けるべきである。しかし、生命維持に影響をおよぼすような極度の貧血状態では輸血療法の適応となる。自己抗体保有患者への赤血球輸血では、同種抗体の混在に注意する必要がある。同種抗体が確認されれば対応抗原陰性の赤血球製剤の選択が必要となる<sup>6)</sup>。一方、同種抗体の存在が否定されれば、交差適合試験による凝集反応の弱い製剤を選択する。もし、自己抗体が Rh 系などの血液型特異性を示す場合、自己抗体の特異性を重視し、抗原陰性の赤血球を輸血する考えと、同種抗体産生のリスク軽減目的から自己抗体の特異性を無視して患者と同型の赤血球 (同型血) を輸血する考えの二説<sup>7)8)</sup>がある。

今回の症例では不適合血輸血後 (CCee) に輸血効果が認められていた。このことが、同型血輸血を推奨する根拠とはならないが、Rh 血液型特異性を示す自己抗体保有患者への不適合輸血症例の追加情報となろう。

混合型 AIHA の治療にはステロイド剤が一般的に選択され、本邦における数少ない報告<sup>9)~11)</sup>ではステロイド剤にて改善傾向を認め、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day の 3 日間のパルス療法を実施し著効した症例<sup>12)</sup>も見られた。しかし、これらの報告では、免疫グロブリンの IgG が上昇しているのみであり、IgM が異常高値を呈した本症例とは異なった。また IgM 主体と考えられる急激な溶血をとめない短期間 (本症例は 3 日) で死に至るような劇症型では、薬剤の十分な効果が得られなかったのではないかと考えられた。

温式 AIHA の治療に関しては、摘脾術、免疫抑制剤、続発性であれば基礎疾患の治療が選択肢としてあげられるが、最近、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の使用例も報告されており<sup>13)14)</sup>、慢性特発性 CAD についても検討されている。また、現在 PNH に限り承認されている補体阻害薬 (抗補体第 5 因子抗体 : eculizumab) は、補体の活性化による急激な血管内溶血の症例にも効果が期待できる<sup>15)</sup>と思われ、本症例のように、急激な溶血を予測することが困難な場合には、適応外であっても緊急避難的な使用を考慮することが必要と思われる。

温式自己抗体の多くは血液型に関係なく非特異的に反応するが、およそ 70% が Rh null 型と反応しないことから、Rh 抗原が主要な認識抗原とされている<sup>16)</sup>。その点で、抗 C 自己抗体を有した本症例の他にも、抗 C と抗 e 自己抗体による混合型 AIHA の報告<sup>17)</sup>などもあり、自己抗体と Rh 系抗原との関係性は興味深い。Beate

らは、混合型 AIHA と産生される抗体の種類との関連性は不明であるが、混合型 AIHA 患者の抗核抗体保有率は高いことを報告している<sup>18)</sup>。本邦でもそのような報告が散見され<sup>9)12)</sup>本症例も抗核抗体を保有していた。また、混合型 AIHA についての文献をもとに検討し、厳しい温度管理下(患者赤血球の洗浄は 37°C から 45°C、遠心分離や判定も 37°C で実施)にて検査が実施された場合には、それまでの報告頻度よりも少ないのではないかと報告している。

## 結 語

今回、ITP 加療中に混合型 AIHA を合併した Evans 症候群を経験した。本症例のように、致命的な溶血が進行する劇症型を同定するのは、時間的にも困難であり、適切な血液製剤の選択を含め対応策に苦慮する症例であった。今後は、これからの症例の蓄積と解明が望まれる。

## 文 献

- Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J*, 282: 2023—2027, 1981.
- 大橋 恒, 他: 不規則抗体スクリーニングにおける酵素法の意義. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56: 709—715, 2010.
- Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M: Low-titer cold-hemagglutinin disease. Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *N Engl J Med*, 296: 1490—1494, 1977.
- Shulman IA, et al: Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *JAMA*, 253 (12): 1746—1748, 1985.
- Michel M: The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*, 114: 3167—3172, 2009.
- 安田広康, 他: 自己抗体と同種抗体を保有する患者への赤血球輸血: 主要な同種抗原を適合させた赤血球の選択と輸血効果の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 53: 613—618, 2007.
- Ness PM: How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situation? *Transfusion*, 46: 1859—1862, 2006.
- Petz LD: “Least incompatible” units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: Should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*, 43: 1503—1507, 2003.
- 渡辺礼香, 他: 全身性エリテマトーデスに合併した混合型自己免疫性溶血性貧血. *臨床血液*, 37: 77—81, 1996.
- 松永卓也, 他: サイトメガロウイルスの初感染を契機に混合型自己免疫性溶血性貧血を発症した健常妊婦. *臨床血液*, 43: 29—34, 2001.
- 柿木康孝, 他: 特発性混合型自己免疫性溶血性貧血を呈した Evans 症候群. *臨床血液*, 49: 516—520, 2008.
- 森 晃爾, 他: Mixed type 自己免疫性溶血性貧血の像を呈した systemic lupus erythematosus の 1 例. *日本内科学会誌*, 77: 1224—1228, 1988.
- Garvey B: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*, 141: 149—169, 2008.
- Dierickx D, Verhoef G: Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*, 266: 484—491, 2009.
- Röth A, Hüttmann A, Rother RP, et al: Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood*, 113: 3885—3886, 2009.
- 亀崎豊実, 梶井英治: 自己免疫性貧血. *総合臨牀*, 58 (8): 1728—1735, 2009.
- 森 弥生, 他: 急激な経過をたどった特発性混合型自己免疫性溶血性貧血の 1 例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 53: 73—74, 2007.
- Mayer B, Yürek S, Kiesewetter H, et al: Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion*, 48: 2229—2234, 2008.

## A CASE OF EVANS SYNDROME WITH MIXED-TYPE AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Takahiro Amamoto<sup>1)</sup>, Kouichi Egashira<sup>1)</sup>, Hiroyuki Kawano<sup>1)</sup>, Takanori Higashitani<sup>2)</sup>, Ken Ishimaru<sup>3)</sup>, Shinichiro Sato<sup>3)</sup>, Eijiro Oku<sup>4)</sup>, Rie Imamura<sup>4)</sup>, Osamu Nakashima<sup>1)</sup>, Takashi Okamura<sup>4)</sup> and Kimitaka Sagawa<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

<sup>2)</sup>School for Medical Technology Kurume University of Medicine

<sup>3)</sup>Hokkaido, Red Cross Blood Center

<sup>4)</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Kurume University Hospital

<sup>5)</sup>Fukuokaken, Red Cross Blood Center

### **Abstract:**

We experienced a case of Evans syndrome with rapid and severe hemolysis due to mixed-type autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and conducted an autoantibody assay for red blood cells (RBCs).

AIHA is characterized by autoantibody production against self RBCs, and is classified by the optimal temperature at which the antibodies react to the RBCs. Classifications of AIHA include warm-type AIHA, cold-type AIHA, paroxysmal cold hemoglobinuria, mixed-type AIHA, and drug-induced AIHA.

The patient was a 70-year-old woman who was admitted to our hospital on October 11, 2009 for general debility and numbness of the limbs. On admission, physical examination showed jaundice and anemia but enlargement of the liver and spleen were not observed. The blood exam showed a hemoglobin level of 4.7 g/dl, hematocrit of 13.7%, reticulocyte count of 47.6%, and platelet count of 11,000 / $\mu$ l. Blood chemistry tests showed a total bilirubin level of 3.24 mg/dl, lactate dehydrogenase (LD) of 802 U/l, and hemoglobinuria positive. The direct antiglobulin test was positive for broad spectrum (4+), anti-C3bC3d (4+), and anti-IgG (4+). In the antibody test, cold agglutinin was detected but specificity of anti-I or anti-i was not observed, and had a titer of 1 : 128 by the saline method at 4°C and 1 : 512 by the albumin method at 4°C. Three days later, the patient died of multiple organ failure due to severe hemolytic anemia.

### **Keywords:**

Mixed-type AIHA, Evans syndrome, Warm-type autoantibody, Cold-type autoantibody