

溶血性貧血の診断において Donath-Landsteiner 試験が有用であった一例

The Diagnostic Significance of the Donath-Landsteiner test in hemolytic anemia.

印藤 智一 * 古谷 大輔 *

Tomokazu INDO*, Daisuke Furuya*

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) occurs when antibodies directed against the human red blood cells cause them to lyse. AIHA can be classified as warm autoimmune hemolytic anemia or cold autoimmune hemolytic anemia, which includes cold agglutinin disease and paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH). It is not difficult to diagnose due to elevated serum bilirubin, reduced plasma haptoglobin and reticulocytosis. However, it needs to test in various ways using special reagents and judgment by a specialist in order to classify based on the characteristics of the autoantibodies involved in the pathogenesis of the disease. PCH is autoimmune hemolytic anemia featured by intravascular hemolysis after cold exposure, which can present as an acute post-infectious disease in children. We report a case of PCH which can be diagnosed based on the Donath-Landsteiner test. It is important to carry out the test in the own laboratory to identify PCH.

1. はじめに

溶血性貧血は何らかの理由で赤血球が 120 日の寿命より早く、脾臓などの細網内皮系臓器内で破壊されたり、血管内で溶血が発生したりすることで貧血を呈する疾患の総称である。溶血性貧血には先天性と後天性があり、先天性溶血性貧血は遺伝性球状赤血球症やサラセミアなどであり、遺伝子異常により赤血球膜が脆弱となる貧血である。後天性溶血性貧血には細網内皮系組織の機能亢進によるものもあるが、その半数以上は赤血球に対する自己免疫が原因で発症する自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; AIHA) である。AIHA では、何らかの原因で赤血球膜上の抗原に対する自己抗体が産生され、その抗体が赤血球と抗原抗体反応を起こし、溶血が生じて貧血となる。自己抗体の産生に関与する病因や発病機序はいまだ不明な点が多い。自己抗体は、体温 (37°C) 付近で反応する温式抗体と体温以下の低温状態で反応する冷式抗体に分類される。赤血球に自己抗体が結合すると、血中の補体の作用により血管内で溶血を起こ

す場合と脾臓などで破壊される場合があり、いずれも貧血の原因となる。溶血性貧血を疑う場合は、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班が定めた溶血性貧血の診断基準に基づき診断を行う⁽¹⁾。臨床所見としては貧血と黄疸を認めた場合は、臨床検査にてヘモグロビン濃度低下、網状赤血球の増加、血中間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下などの溶血性貧血特有の検査所見を確認する (表 1)。血液の塗抹標本にて球形赤血球が確認できれば、遺伝性球状赤血球症を疑うが、それ以外はさらに検査を進め、確定診断に進む。

溶血性貧血の病型分類では、先天性溶血性貧血が 16.6%、温式抗体による温式自己免疫性溶血性貧血が 47.1%、冷式抗体によるものでは発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) 24.9%、寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease; CAD) 4.0%、発作性寒冷血色素尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria; PCH) 1.0%、その他、病型不明のものも 5%程度存在する⁽²⁾。

* 北海道科学大学保健医療学部臨床工学科

表 1 溶血性貧血の診断基準 厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班⁽¹⁾（平成 16 年度改定）

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
 - 1) ヘモグロビン濃度低下
 - 2) 網状赤血球増加
 - 3) 血清間接ビリルビン値上昇
 - 4) 尿中・便中ウロビリニン体増加
 - 5) 血清ハプトグロビン値低下
 - 6) 骨髓赤芽球増加
3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
4. 1., 2.によって溶血性貧血を疑い、3.によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

冷式抗体による PNH は、細胞膜に特定の蛋白質を結合させる GPI (glycosyl-phosphatidyl-inositol) と呼ばれる糖脂質に関わる PIGA 遺伝子の後天的な変異が原因である。GPI によって細胞膜に結合される蛋白質（GPI アンカー型蛋白質）の一つに、補体制御因子の役割を果たす CD55 や CD59 があり、健常者では補体から赤血球を保護している。PIGA 遺伝子の変異により赤血球膜上のこれらの蛋白が欠損することで赤血球の補体感受性が亢進して溶血を起こす。CAD は低温で反応する自己抗体である寒冷凝集素が産生されることで発症する。寒冷凝集素は、ABO 式血液型の A 型・B 型抗原の基礎となる H 抗原やヒトの血液型の一つである Lewis 血液型の抗原の前駆基質となる多糖抗原に対する IgM 型抗体であり、補体を活性化して血管内溶血を起こす。マイコプラズマ肺炎や伝染性単核球症の感染症が急性の CAD を発症する場合と特発性で高齢者に発症する場合がある⁽³⁾。PCH はヘモグロビン尿を特徴とし、自己赤血球に対する溶血活性を持つ二相性溶血素である Donath-Landsteiner (D-L) 抗体によって発症する。D-L 抗体は、ヒトの P 式血液型での赤血球上の P 抗原に対する IgG 型のポリクローナル抗体であり、ほぼすべての赤血球に感作し溶血を生じる。現在では AIHA のなかでも 1%程度であり、稀な疾患でほとんどが小児期に限られる。以前は梅毒感染に伴う 2 次性の疾患であったが、梅毒感染症の減少に伴い、現在ではウイルス感染やマイコ

プラズマ感染の続発症として報告されている。一般的には一過性で予後良好であるが、重篤な場合は死亡することもある。寒冷暴露を避け、溶血の管理や輸血などを行う場合もある。

貧血があり、溶血を疑う場合は図 1 に示すフローチャートに沿って診断を進める⁽³⁾。主な臨床検査項目について、以下に説明する。

① Coombs 試験（抗グロブリン試験）

Coombs 試験とは、赤血球の細胞膜に結合している抗体（免疫グロブリン）の有無を調べる検査法である。抗体に反応する抗免疫グロブリン抗体を赤血球液に加えると、赤血球膜上に抗体が結合している場合、抗原抗体反応が起こり、赤血球は凝集をする。凝集をした場合を Coombs 試験陽性、凝集しない場合を Coombs 試験陰性と判定する。Coombs 試験の試薬を複数種類使用することにより、赤血球膜上に結合しているのが IgG 抗体のみののか、IgG 抗体と補体成分が結合しているかを調べることができる。

② 寒冷凝集素価

寒冷凝集素は自己抗体の一つで低温条件にて赤血球と結合し、補体を活性化することで溶血反応を起こす。ほとんどが IgM 抗体であり、低温下で赤血球に結合し凝集反応を起こすが、37℃に加温すると凝集は消失するため、O 型赤血球と被験血清を 2ⁿ希釈して混和し、凝集を認める最終希釈倍数で寒冷凝集素価を表す。特発性寒冷凝集素症で異常高値にな

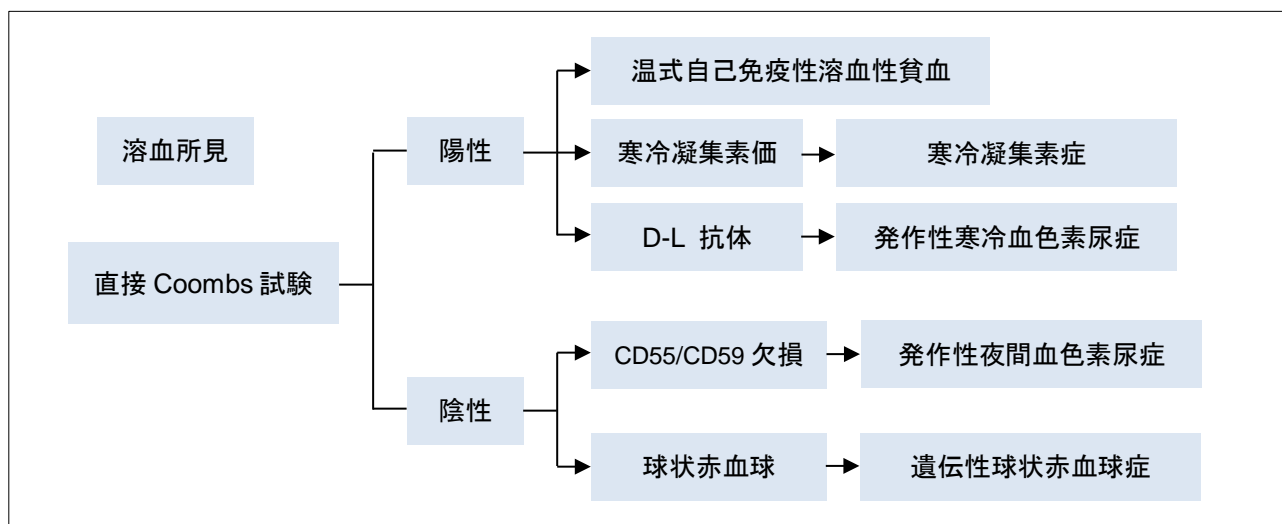


図1 溶血性貧血の診断フローチャート

るが、マイコプラズマやEBウイルス感染症などに伴い、続発性で寒冷凝集素価が上昇することもある。

③ Donath-Landsteiner 試験 (D-L test)

D-L 抗体はIgG型の自己抗体で二相性反応を特徴とし、低温では自己赤血球に結合し、加温により抗体は解離する。しかし、解離する際に補体を活性化するため、血管内で溶血反応が起こる。

D-L 試験で溶血を確認する検査法では、従来はモルモット補体（血清）を必要とするため、一般の病院検査室では容易に検査を実施することができなかった。しかし、モルモット血清の代わりに被験者の血清中の補体を利用した検査法が行われるようになり、小規模の施設でも実施が可能となった⁽⁴⁾。D-L 抗体の存在を溶血現象で確認する直接 D-L 試験では、被験者から採血した血液を全血のまま 5 mL ずつ 2 本の試験管に分注し、それぞれを 0℃ と 37℃（対照）に 30 分間静置する。その後、2 本とも 37℃ で 30 分間静置し、1,000 g で 5 分間遠心して、0℃ に静置した血液のみに溶血が認められれば直接 D-L 試験陽性と判定する。間接 D-L 試験では、2 本の試験管に O 型赤血球と 37℃ で分離した被験者血清を入れ、対照では被験者血清の代わりに新鮮血清を入れ、それぞれ 1 本を 0℃、もう 1 本を 37℃ に 30 分間静置して、遠心後に溶血を判定する。被験者血清を入れて 0℃ で静置したものが溶血した場合に間接 D-L 試験陽性と判定する。直接試験は赤血球に結合している D-L 抗体を、間接試験は血清中の D-L 抗体を検出する方法である。

今回、我々は発熱と肉眼的血尿を主訴として近医を受診し、精査目的で総合病院へ紹介となった AIHA を疑う小児で、D-L 試験にて D-L 抗体の確認をし、PCH と診断できた症例を経験したので報告をする。この症例を通じて、AIHA を疑う場合には Coombs 試験とともに、施設内で D-L 試験を実施することが有用と考えた。

2. 症 例

症例：5 歳，女児

主訴：肉眼的血尿，発熱

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2 日前より咳嗽，鼻汁が認められ，近医受診し投薬を受ける。前日から発熱と肉眼的血尿を認め近医を再度受診し，20xx 年 3 月 1 日に総合病院の小児科に紹介されて精査目的で入院となった。

身体所見：身長 107.2 cm，体重 15.1 kg，体温 37.3℃，脈拍 108/分，呼吸数 24 回/分，黄疸あり，眼瞼結膜貧血無し，呼吸音は清，心雑音なし，腹部は平坦で軟。

入院時検査所見（表 2）：入院時検査として血液検査，尿一般検査，腹部超音波を実施した。尿一般検査では尿の色調は赤褐色で，潜血（3+），蛋白（3+），尿ビリルビン（3+）であったが，尿沈渣で検鏡をしても尿中の赤血球は正常範囲であった。このことは尿潜血の原因が腎臓や膀胱などの尿路系臓器からの出血ではなく，血管内溶血などの腎前性であることを示している。

表 2 入院時検査所見

血液学検査		生化学検査		免疫学検査	
白血球数	7430 / μ L	T-Bil	6.9 mg/dL	CRP	10.80 mg/dL
好中球	51 %	D-Bil	0.36 mg/dL	ASO	<20 IU/dL
リンパ球	43 %	AST	58 U/L	IgG	753 mg/dL
その他	6 %	ALT	12 U/L	IgA	47 mg/dL
赤血球数	343 $\times 10^4$ / μ L	LD	1467 U/L	IgM	82 mg/dL
Hb	10.2 g/dL	γ GT	17 U/L	C3	125 mg/dL
Ht	27.8 %	ALP	471 U/L	C4	29 mg/dL
MCV	81.0 fL	ChE	301 U/L	Hp	<12.0 mg/dL
MCH	29.7 pg	TP	6.4 g/L		
MCHC	36.7 %	Alb	3.9 g/L		
血小板数	18.1 $\times 10^4$ / μ L	TCho	179 mg/dL	尿一般検査	
PT	10.8 sec	UN	14.7 mg/dL	潜血	(3+)
PT-INR	0.91	Crea	0.27 mg/dL	蛋白	(3+)
網状赤血球	17.5 %	UA	2.9 mg/dL	ビリルビン	(3+)

血液学的検査ではヘモグロビン (Hb) 10.2 g/dL (参考基準値: 11.2~15.2) と軽度貧血を認め、赤血球の産生能を示す網状赤血球が 17.5% (参考基準値: 0.1~2.6) と増加していた。赤血球が破壊されたときに遊離するヘモグロビンと結合するハプトグロビン (Hp) が 12.0 未満 (参考基準値: 19~170) と低下しており、これは遊離したヘモグロビンのために消費で減少したと考えられる。また、ヘモグロビンが分解するとビリルビンが生成されるが、総ビリルビン (T-bil) 6.9 mg/dL (参考基準値: 1.0 未満) と上昇し、肝臓でグルクロン酸抱合された直接ビリルビン (D-bil) 0.36 mg/dL との差から間接ビリルビン優位であり、これも溶血によりビリルビンの産生が増加したことを示している。患者は黄疸の症状もあり、これらの検査所見から溶血性貧血が強く疑われた。また、赤血球が破壊されたときに血液中に漏出する逸脱酵素は、AST 58 U/L (参考基準値: 10~40)、LD 1467 U/L (参考基準値: 220~430) と上昇しており、溶血性貧血として矛盾がない。

このことから溶血性貧血の疑いとして直接 Coombs 試験を実施したところ陽性であった。使用した Coombs 試薬 (抗ヒトグロブリン抗体) は多特異性抗体であり、抗ヒト IgG ポリクローナル抗体と抗ヒト C3b・C3d モノクローナル抗体の両方が含まれており、この試薬では赤血球に結合している抗体が IgG 抗体であるのか補体であるのかが判定でき

なかった。また、寒冷凝集素価は 8 倍 (参考基準値: 32 倍未満) であり、寒冷凝集素症は除外でき、末梢血液の塗抹標本では球状や鎌状の赤血球は認められなかったことから遺伝性の疾患も否定できた。血管内溶血を起こす重篤な疾患に O157 などの腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (HUS) も考えられるので、これらを除外するために便中ペロ毒素を検査したが陰性であり、血小板数も 18.1 $\times 10^4$ / μ L (参考基準値: 14.0~37.9 $\times 10^4$) と正常であったので、否定できた。また、左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈の間に挟まれて腎静脈圧が上昇し血尿を呈するナツツクラッカー症候群を除外するために、腹部超音波検査を実施したが、特徴的な所見は認められなかった。さらに、感染や炎症時に上昇する CRP が 10.80 mg/dL (参考基準値: 0.6 未満) と高値を示していたが、白血球 (WBC) は 7,430 / μ L (参考基準値: 3,500~9,700) と増多は認められず、白血球分画でも好中球やリンパ球の増加も認めず、発熱も軽度であるため感染症は否定的で、AIHA による CRP 高値と解釈しても矛盾はないと考えられた。

3. 臨床経過

入院時検査所見から、主治医は自己抗体系の溶血性貧血を疑い、温式自己免疫性溶血性貧血または冷式抗体による PCH と判断した。温式抗体による場

合は、抗体はIgG型が多く、感染・薬剤によるものや特異性が考えられ、小児の場合は特異性が多い。冷式抗体の寒冷凝集素であればIgM型で、PCHであればIgG型である。PCHは以前では梅毒感染後、近年はマイコプラズマやEBウイルス、サイトメガロウイルス感染後が多い。追加検査の結果、梅毒感染症検査は全て陰性、マイコプラズマ感染症検査やEBウイルス、サイトメガロウイルス感染症検査もすべて陰性であった。温式抗体による症状であれば治療としてステロイド投与が有効であり、自己抗体が温式なのか、冷式なのか鑑別することが治療上必要となった。冷式抗体を疑う場合はD-L試験が有用であるが、病院内の通常検査項目ではなく、また外注検査機関でも実施している施設がない。主治医は他のAIHAと鑑別するためにはD-L試験が不可欠であると判断し、入院3日目に検査部に対応を依頼した。検査部では、以上の経緯について主治医から説明を受け、特殊な試薬等が不必要で手技も煩雑ではないため、これまで経験はなかったが入院4日目に直接D-L試験を実施した。その結果、37℃で静置した試験管に溶血を認めず、0℃で放置した検体のみ溶血を認め、D-L抗体の存在が確認できた。また、間接D-L試験も同時に実施したが陰性となり、D-L抗体がすでにほとんどが赤血球に結合しており、抗体の新規産生も抑制され、血清中のD-L抗体は減少していると考えられた。この結果からPCHと確定診断ができ、血清中の抗体量が少ないこともあり、冷式抗体が反応しないように患者の保温と、抗体が結合している赤血球の溶血状況を経過観察し、溶血症状がなくなれば自然緩解することを主治医が判断した。

患者は、皮膚黄染は残るものの入院5日目から肉眼的血尿が認められなくなり、体温は平熱となり、体調の改善も認められた。尿一般検査でも尿潜血、尿蛋白、尿ビリルビンのすべてが陰性となった。溶血性貧血の検査データとして重要なHb、T-bil、LDの入院後の推移を図2に示す。貧血の程度を示すHbは3日目では8.5 g/dLと貧血が進行していたが、その後はほぼ横ばいとなった。赤血球の破壊により逸脱する酵素であるLDは2日目まで上昇したが、その後減少し、溶血現象が軽減している状況を反映していた。ヘモグロビンの代謝産物である血中ビリルビンは入院後徐々に低下し、4日目には基準範囲内となった。

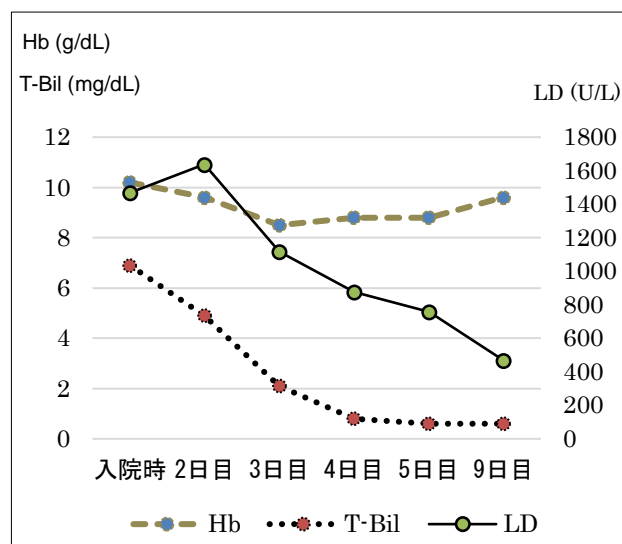


図2 検査データの推移

水痘、ムンプス、麻疹、風疹感染症によりPCHが発症する例もあることから、各ウイルス感染症検査を実施したが、すべて既往感染またはワクチン接種後のパターンであった。保護者にワクチン接種の履歴を確認したが、麻疹と風疹はワクチン接種をしており、ムンプスは血液検査で過去に罹患をしたと主治医に判断されていた。水痘についてはワクチン接種歴もなく、罹患したこともないが抗体検査の結果では既往感染パターンであった。これらの結果から発症の契機となる感染症は確認できなかったが、保護者の記憶で3ヶ月ほど前に水痘罹患中の従姉妹と遊んだ記憶があり、皮疹などの症状は認められなかったようだが、その際に不顕性感染をした可能性がある。

入院9日目には皮膚黄染は軽減し、Hbは9.6 g/dLと増加に転じ、CRP 0.20 mg/dL未満、WBC 9,100/μLと炎症反応も認めず、尿潜血陰性であり、翌日、3月10日に退院をした。3月18日の再診時の臨床検査では、Hbは11.8 g/dL、直接Coombs試験陰性、尿潜血陰性であり、D-L抗体はD-L試験でなければ確認できないが、直接Coombs試験陰性でありAIHAが否定できるので溶血に関する病因要素はないと主治医は判断した。

4. 考 察

貧血では、赤血球の逸脱酵素（AST、LD）の血中濃度上昇、血清総ビリルビン・間接ビリルビン値の上昇、網状赤血球の増加、血清ハプトグロビン値低下などで、溶血性貧血の診断をすることができる。

しかし、病型の決定にはポリクローナル抗体やモノクローナル抗体を用いた Coombs 試験(直接・間接)や寒冷凝集素価、D-L 試験など様々な検査を行う必要がある。直接 Coombs 試験については抗ヒトグロブリン抗体を使用するが、通常は抗 IgG 抗体と抗補体抗体を含むポリクローナル抗体試薬を用いて検査を行う。ポリクローナル抗体を用いた直接 Coombs 試験で陽性になった場合は、赤血球に結合しているのが IgG 抗体なのか、または補体成分なのかを確定するためには、それぞれのモノクローナル抗体を用いた試薬で Coombs 試験を実施するが、この試薬は血液疾患の診療科を有する大規模病院でなければ常備はしていない。また直接 Coombs 試験は採血直後の血液を使用しなければならず、外部の臨床検査センターでは受託できないのが通常である。

PCH では 15℃以下の低温相で赤血球に結合する D-L 抗体の存在を確認しなければならない。通常使用するポリクローナル抗体を用いた直接 Coombs 試験では、発作中や発作直後は陽性となるが、D-L 抗体の産生量や D-L 抗体の温度に対する反応性により、必ずしも直接 Coombs 試験が陽性とはならない場合もある⁽⁵⁾。また、室温保存をした血液では IgG 型の D-L 抗体がすでに赤血球から解離していることがあり、この場合は抗 IgG 抗体を用いた直接 Coombs 試験では陰性となり、抗補体(C3b, C3d)抗体を用いた直接 Coombs 試験でのみ陽性となる。モノクローナル抗体での直接 Coombs 試験が実施できない場合や臨床症状と Coombs 試験結果の乖離がある場合に、PCH の確定診断をするためには D-L 試験が必要となる。現在では外注で依頼できる臨床検査センターがないことから、自施設での検査を行う必要があるが、日常検査項目として D-L 試験を実施している施設は非常に稀である。しかし、D-L 試験には特殊な試薬や器具などが必要ないため、十分な知識と基本的な検査技術があれば的確な検査情報を臨床医に提供をすることができる。

PCH の発症年齢は 5 歳以下の小児が約 70%と多く⁽⁶⁾、すべての小児の AIHA の 6~30%を占めっていると報告されている⁽⁷⁾。発症時期は寒冷暴露を受けやすい 12 月から 3 月に多く発症していると報告がある⁽⁵⁾。自己抗体の産生機序は、感染した微生物によって赤血球膜上の抗原が変化し免疫機構に異物として認識されるという説や、侵入微生物に対して

産生された抗体が正常赤血球抗原と交差反応するなどと考えられているが、いまだその機序の詳細は不明である⁽¹⁾。D-L 抗体は赤血球の P 血液型抗原特異性を示し、寒冷条件下で赤血球に結合し、加温により抗体の一部は解離するものの赤血球に付着した補体成分が活性化されることにより溶血反応が生じる。治療は寒冷な環境を避け、保温と安静で予後良好とされているが、貧血が重症化すると輸血が必要となる場合や、急性腎不全を合併して血液浄化療法を必要とした症例もある⁽⁸⁾。急性腎不全を発症するメカニズムはヘモグロビン由来の鉄が直接腎障害を引き起こすなどと考えられているが、その機序の詳細も不明である⁽⁹⁾。重篤な症状となる前に、溶血性貧血で PCH を疑う場合は早期に D-L 試験により確定診断を行う必要がある。

本症例では症状や臨床検査値などから典型的な溶血性貧血であり、治療方針の決定のために自己抗体が温式抗体か冷式抗体かを確定することが求められた。主治医は小児であることから PCH である可能性が高いと考えていたが、様々な感染症関連検査の結果ではその契機となる感染症を特定することは困難であり、確定診断後に得られた保護者からの情報で水痘の不顕性感染が推測された。不顕性感染が原因であれば症状は認められず、保護者などは感染症に気付かないため、問診で得られる既往症の情報を参考にして臨床診断を行うことは難しくなると考えられる。これらの背景から、適切な知識を持ち、施設内で迅速に D-L 試験を実施できることが診断上重要であることを確認できた症例であった。また、この症例報告が施設の規模や専門医の有無にかかわらず、D-L 試験を自施設内検査とする契機となることを期待したい。

5. 結 語

溶血性貧血を疑う 5 歳児に早期に施設内で D-L 試験を実施し、他の溶血性疾患を否定し PCH と確定診断ができた症例を経験した。特殊な試薬も必要なく、知識と基本手技が適切にできれば D-L 試験を実施することは溶血性貧血の病型診断に有用である。寒冷期に小児のヘモグロビン尿を認めた場合には PCH の可能性を常に考え、速やかに自施設内で検査が実施できることが診断の正確性に寄与できるものと考ええる。

本論文は倫理委員会の審査非該当項目のため、倫理委員会の承認は得ていない。

参考文献

- (1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ: 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド (平成 25 年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班 (研究代表者 黒川峰夫). Accessed 2021 January 15 http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H25/4.pdf
- (2) 大野良之 他: 溶血性貧血, 平成 11 年度報告書 (特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班). pp31-88, 2000.
- (3) 臼杵憲祐: 溶血性貧血 診断と治療, 日内会誌 104 : 1389~1396, 2015.
- (4) 三島清司, 森山英彦: Donath-Landsteiner 反応・マッケンジー反応, Medical technology, Vol.28 No.10, pp.1177-1179, 2000.
- (5) 木村恵子 他: 小児の非梅毒性発作性寒冷血色素尿症の 1 例と本邦報告例の検討, 小児科診療 34 巻 1 号, pp88-94, 1996.
- (6) Heddle N M : Acute paroxysmal cold hemoglobinuria, Transfus Med Rev, vol.3(3):pp219-29. 1989.
- (7) Vaglio S, et al : Autoimmune hemolytic anemia in childhood : serologic features in 100 cases. Transfusion, Vol.47. pp50-54, 2007.
- (8) 宮平憲 他: 発作性寒冷ヘモグロビン尿症が疑われた重症溶血性貧血の 1 歳男児例, 小児科臨床, Vol.73, No.9, 2020.
- (9) Paller MS : Hemoglobin and myoglobin induced acute renal failure in rats : role of iron in nephrotoxic city. Am J physiol, Vol. 255, pp539-544, 1988.

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業等はありません