

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07421

研究課題名(和文)カラム法クームス試験普及の時代にクームス陰性自己免疫性溶血性貧血は存在するのか？

研究課題名(英文)Diagnostic algorithm for classification and characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia.

研究代表者

亀崎 豊実 (Kamesaki, Toyomi)

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90316513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の1割程度に直接クームス試験(DAT)陰性例(クームス陰性AIHA)があり、診断に苦慮する。多くはDAT感度以下の赤血球結合IgGが原因だが、低親和性IgGやIgA/IgM自己抗体を含めた検査を行うと網羅的な診断・分類が可能となり、治療前の検査で感度は97%、特異度は84%であった。これらの検査が陰性であっても、他の溶血性貧血の否定とステロイド反応性から「臨床的に診断されたクームス陰性AIHA」は比較的予後不良で、クームス陰性AIHAの17%に認められるが、ステロイド治療前に検査を行った症例では4%であったことから、治療前の検査が推奨される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診断に苦慮することが多いクームス陰性AIHAの網羅的診断・分類法を確立し、それぞれの特徴やわが国における頻度を明らかにした。本検査法は、現在、わが国の臨床の場で活用されている。また、クームス陰性AIHAの17%に網羅的診断法では検出できない比較的予後不良な「臨床的に診断されたクームス陰性AIHA」が存在することを明らかにした。機序の解明や直接的な検査法については今後の課題であるが、ステロイド治療前に検査を行うことで4%に減少することから、DAT陰性の溶血貧血患者を診る際には、クームス陰性AIHAも考慮して、治療前に検査を行うことを推奨している。

研究成果の概要(英文)：Five to ten percent of patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) have a negative finding on the direct antiglobulin test (DAT) and are difficult to diagnose. Most of these AIHA patients have amounts of red blood cell-associated IgG below the cut-off value of DAT. Comprehensive diagnosis and classification of DAT-negative AIHA can be made with additional tests of low-affinity IgG and IgA/IgM autoantibodies. However, 17% of patients with DAT-negative AIHA show negativity on all the above tests and are diagnosed with 'clinically diagnosed DAT-negative AIHA' following exclusion of other hemolytic anemias and responsiveness to steroids. This percentage could decrease to 4% if tests were done before treatments. Patients with this AIHA show relatively worse prognosis than patients with low-affinity IgG. When treating a patient with DAT-negative hemolysis, DAT-negative AIHA should be considered and tested in reference laboratories, especially before treatment.

研究分野：免疫血液学

キーワード：自己免疫性溶血性貧血 クームス試験

## 1. 研究開始当初の背景

自己免疫性溶血性貧血(Autoimmune hemolytic anemia: AIHA)は、赤血球に対する自己抗体の産生が主要な病態であり、溶血性貧血と赤血球上の免疫グロブリン(Ig)Gを証明することで診断される。直接クームス試験は、赤血球に結合したIgGを証明する一般的な検査法であり、AIHA診断に必須とされている。しかし、以前からAIHAの1割程度は例外的に直接クームス試験が陰性を示すことが知られており、クームス陰性AIHAと呼ばれている。平成10年度に行われた疫学調査では国内のAIHA患者は数千人であり、その約1割がクームス陰性AIHAであるとする数百人の患者数と推測されている。

クームス陰性AIHAの診断には、他の溶血性疾患の除外とステロイド治療への反応性に加えて、高感度法による赤血球結合IgG定量が有用とされている。我々の研究室では、日本で唯一、赤血球結合IgG定量を行っていることから、特にクームス試験陰性の溶血性貧血症例が集積している。その約4割が1年後に主治医によりクームス陰性AIHAと臨床診断されている。稀少な疾患であるクームス陰性AIHAの診療の基礎になる研究はほとんどなく、少数例の経験や一般的なAIHAからの推測で診療が行われている。我々の研究室では、クームス陰性AIHAの病態や診断方法、治療反応性、予後について明らかにすることを目的として、集積している症例をデータベースとして整備してきた。データベースを利用して、クームス陰性AIHAの診断における赤血球結合IgG量の有用性を他の検査と比較して証明し、副腎皮質ステロイド薬を投与する前であれば、78.5 IgG分子/赤血球をカットオフとすると、感度100%・特異度94%・尤度比16であった(Kamesaki T, Am J Hematol 2009)。また、クームス陰性AIHA 154例とクームス陽性AIHA 62例を比較することにより、クームス陰性AIHAの疾患背景、臨床検査所見、ステロイド反応性や短期予後も明らかになった(Kamesaki T, Am J Hematol 2013)。AIHA症例でクームス試験が陰性となる原因として、以下の3つの病態が知られている。1)クームス試験感度以下の赤血球結合量のIgG型自己抗体、2)IgM型またはIgA型自己抗体、3)低親和性IgG型自己抗体である。それぞれの頻度は明らかにはなっていなかったが、2015年-2017年の科研費研究により、クームス陰性AIHAの80%でカットオフ値以上の結合IgGが検出され、IgM型またはIgA型自己抗体が5%、低親和性IgG型自己抗体が15%であった。これら3病態を考慮したクームス陰性AIHAの網羅的診断アルゴリズムを構築した(Kamesaki T, Acta Haematol, 2018)。

近年普及してきているカラム法クームス試験は試験管法に比べ感度が高く、クームス陰性AIHAカットオフ値相当(70 IgG分子/赤血球)の赤血球結合IgGも検出可能といわれているが、当ラボへの検査依頼症例では依然クームス陰性AIHAが検出されている。低親和性IgG自己抗体は洗浄で赤血球から解離してしまうため、赤血球洗浄後に測定する結合IgG定量では検出できないが、カラム法クームス試験では赤血球の洗浄が必要ないため検出可能である。低親和性IgG自己抗体によるAIHA症例が含まれるため、カラム法クームス試験の赤血球結合IgG検出限界を見かけ上低くしている可能性があり、実際はクームス陰性AIHA診断カットオフ値より高値であることが予想される。

## 2. 研究の目的

年間約150例を超える溶血性貧血症例が当研究室に精査依頼され、その3-4割がクームス陰性AIHAと診断されていることから、3年間では約100例のAIHAが集積すると予想される。3年間の蓄積症例について、試験管法とカラム法の2つのクームス試験を併用した網羅的診断・分類法による検査診断と主治医による臨床診断を比較することにより、網羅的診断・分類法の有用性を検討し、クームス陰性AIHAのサブグループの頻度、臨床的特徴、治療反応性、予後を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

我々の研究室のホームページ：「自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) に関する検査を依頼される方へ」<http://aiha.a.ia9.jp/AIHA/index.html> 上に、クームス陰性AIHAの診療と診断に関する情報を公開し、全国の診療に苦慮しているクームス試験陰性の溶血性貧血症例を登録し、血液検体を我々の研究室に集積した。検査依頼医療機関において匿名化後の検体を当研究室に送付いただき、当研究室において、RIA法ならびにELISA法による赤血球結合IgG定量、抗IgG・抗IgA・抗IgM・抗補体特異的クームス試験、カラム法と試験管法による直接クームス試験を行った。赤血球結合IgG量と特異的クームス試験結果については各主治医へ情報提供を行った。検査依頼から1年後に主治医へアンケートを行い、臨床診断や臨床背景を調査した。2015年から2019年に我々の研究室へ検査依頼のあった637症例中、検査から1年後に行った主治医へのアンケート調査へ回答のあった438例から依頼医療機関でのクームス試験が陽性であった26例とデータセットに不備が認められ30例を除外した残りの382例を対象として、検査分類と臨床診断についての検討を行った。

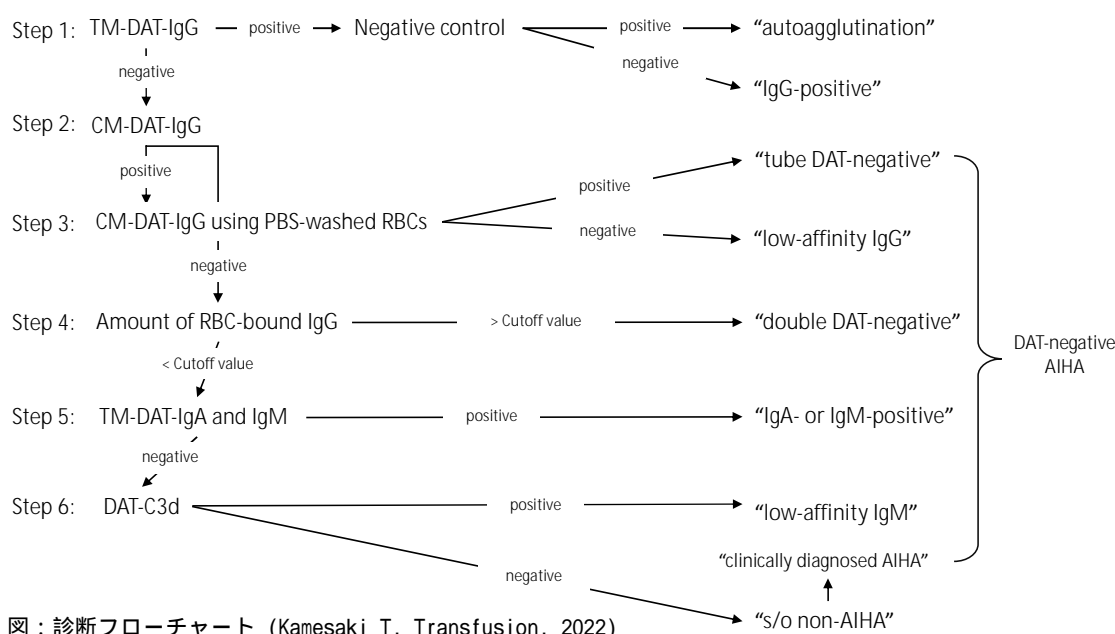
クームス陰性AIHAの3病型の判定基準

- ・ステロイド投与前の症例で、検査依頼1年後の主治医による臨床診断を最終診断とする。
- ・クームス試験感度以下の赤血球結合IgGによるクームス陰性AIHA
  - ：赤血球結合IgGのカットオフ値による特異度が95%以上となる値以上の症例
- ・IgA/IgM型自己抗体によるクームス陰性AIHA
  - ：抗IgAまたは抗IgM特異的クームス試験陽性症例(自己凝集症例は2ME処理後判断する)

- ・低親和性自己抗体によるクームス陰性 AIHA
  - ：試験管法クームス試験陰性で、カラム法クームス試験陽性かつ洗浄操作後陰性、結合 IgG カットオフ値以下の症例、LISS 洗浄で直接クームス陽性

#### 4. 研究成果

2015 年から 2019 年に我々の研究室へ検査依頼のあった 637 症例中、検査から 1 年後に行った主治医へのアンケート調査へ回答のあった 438 例から依頼医療機関でのクームス試験が陽性であった 26 例とデータセットに不備が認められ 30 例を除外した残りの 382 例を対象として、検査分類と臨床診断についての検討を行った。クームス陰性 AIHA は以下の 6 つのサブグループに分類が可能であった(図：診断フローチャート)。すなわち、試験管 DAT 陰性 AIHA、ダブル DAT 陰性 AIHA、低親和性 IgG 型 AIHA、IgA/IgM 型 AIHA、低親和性 IgM 型 AIHA、‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’である。頻度は試験管 DAT 陰性 AIHA 16%、低親和性 IgG 型 AIHA 35%、ダブル DAT 陰性 AIHA 25%、IgA/IgM 陽性 AIHA 6%、低親和性 IgM 型 AIHA 0.8%、‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’(検査分類の偽陰性)17%。本診断アルゴリズムの AIHA 診断感度と特異度は共に 85%であったが、治療前に検査を行った症例(279 例)に限定すると、‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’(検査分類の偽陰性)は 4%となり、感度は 97%、特異度は 84%であった。



主要な 4 つの DAT 陰性 AIHA のサブグループ(試験管 DAT 陰性 AIHA、低親和性 IgG 型 AIHA、ダブル DAT 陰性 AIHA、‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’)の特異性症例について臨床的特徴を明らかにした(表：特異性クームス陰性 AIHA の臨床的特徴)。すなわち、低親和性 IgG 型 AIHA は他の 3 つよりも比較的予後良好であり、血小板数や血清アルブミン値は有意に高値であった。また、特異性クームス陰性 AIHA71 例において多変量解析を行うと、血小板数と血清アルブミン値が 1 年後の生存率の有意な関連因子であった。‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’は低親和性 IgG 型 AIHA と比較すると Evans 症候群が目立ち、予後が不良であり、直接に診断できる検査法がないことから診断と治療の遅れが危惧される。今後、‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’を同定できる検査法の開発が望まれる。以上の結果については 2022 年に英文誌に発表した(Kamesaki T, Transfusion 2022; 62:205-216)。

‘臨床的に診断されたクームス陰性 AIHA’や IgA/IgM 型自己抗体による AIHA は非典型的 AIHA として、重症発症や再発リスクが報告されており、DAT 陰性溶血性貧血患者の診療においては、非典型的 AIHA を念頭に、治療開始前に専門施設での検査を行うことが推奨される。本研究結果に基づき、2020 年 4 月より、山口大学の山城研究室で開発されたフローサイトメトリー法による赤血球結合 IgG 定量と洗浄前後のカラム法クームス試験ならびに IgA/IgM クームス試薬の組み合わせによるクームス陰性 AIHA の網羅的な診断・分類のための検査が、福山臨床検査センター(<https://www.fmlabo.com/service/erythrocyte/>)で行われており、溶血性貧血診療の現場で活用されている。

表 . Clinical characteristics and laboratory measurements in patients with idiopathic DAT-negative warm AIHA

	Tube DAT- negative AIHA	Double DAT- negative AIHA	Low-affinity IgG type AIHA	Clinically diagnosed AIHA	p value (*p < 0.05)
Number	12	19	25	12	
Age (years)	63±24	68±21	65±21	63±30	0.919
Female (%)	58	68	44	58	0.436
Evans syndrome (%)	17	16	8	50	0.039*
WBC (/μL)	8019±5593	5190±1828	6322±3518	6875±5261	0.276
Hb (g/dL)	7.5±1.8	8.0±2.0	8.2±2.4	9.5±2.6	0.164
%Retic (%)	7.1±6.9	5.5±4.0	9.5±11.6	4.7±2.9	0.266
MCV (fL)	96.8±11.5	99.2±9.5	99.3±11.0	94.5±7.8	0.521
Platelets (×10 <sup>4</sup> /μL)	12.2±9.2	16.9±10.0	20.3±11.0	7.3±8.3	0.003*
TP (g/dL)	6.6±0.8	6.2±0.7	6.9±0.8	6.1±0.9	0.012*
Alb (g/dL)	3.2±0.4	3.5±0.8	4.1±0.6	3.4±0.9	0.002*
IgG (mg/dL)	1783±956	1393±544	1321±525	1198±318	0.109
LDH (U/L)	1024±745	444±347	788±599	538±493	0.027*
IDBIL (mg/dL)	3.5±3.7	2.3±2.5	2.8±2.7	1.8±1.7	0.449
Hp (mg/dL)	0.3±0.5	8.2±17.2	5.0±17.1	0.9±2.9	0.359
RBC-bound IgG (molecules/RBC)	103±63	124±91	62±54	30±16	0.0006*
1-year survival rate after diagnosis	58%	83%	92%	75%	0.113
Treatment with steroids alone	n = 10 (83%)	n = 13 (68%)	n = 165 (60%)	n = 11 (92%)	
Efficacy of steroids	91%	71%	88%	91%	0.487
Remission within 4 weeks	55%	31%	71%	60%	0.188
Maintenance steroid (<15 mg/day)	75%	63%	83%	67%	0.738
1-year survival rate after diagnosis	58%	79%	94%	73%	0.140

(Kamesaki T, Transfusion, 2022 より引用)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kamesaki Toyomi	4. 巻 62
2. 論文標題 Diagnostic algorithm for classification and characterization of direct antiglobulin test negative autoimmune hemolytic anemia with 1 year clinical follow up	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transfusion	6. 最初と最後の頁 205～216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/trf.16709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大峠 ふくみ、山城 安啓、緒方 静、木本 真史、森 健太郎、服部 幸夫、亀崎 豊実	4. 巻 71
2. 論文標題 フローサイトメトリーによる赤血球結合IgG測定法の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 37～44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14932/jamt.21-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 亀崎 豊実	4. 巻 62
2. 論文標題 クームス陰性自己免疫性溶血性貧血の診断と分類	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 456～462
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.62.456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 5055
2. 論文標題 先天性溶血性貧血	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 33-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 49
2. 論文標題 溶血性貧血の診断と検査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 検査と技術	6. 最初と最後の頁 880-887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 82
2. 論文標題 寒冷凝集素症の臨床病態	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 711-716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamesaki Toyomi, Nishimura Jun-ichi, Wada Hideho, Yu Eric, Tsao Elisa, Morales Jaime, Kanakura Yuzuru	4. 巻 112
2. 論文標題 Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 307 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02899-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 亀崎 豊実	4. 巻 61
2. 論文標題 特集 小児の貧血 7.自己免疫性溶血性貧血の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sh.0000001510	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎 豊実	4. 巻 71
2. 論文標題 特集 貧血の薬物治療戦略 溶血性貧血	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 3112-3118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎 豊実	4. 巻 125
2. 論文標題 特集 検査値を読む2020 17章 炎症マーカー検査 ハプトグロビン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 813~814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15106/j_naika125_813	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitao A, Kawamoto S, Kurata K, Hayakawa I, Yamasaki T, Matsuoka H, Sumi Y, Kakeji Y, Kamesaki T, Minami H.	4. 巻 111
2. 論文標題 Band 3 ectopic expression in colorectal cancer induces an increase in erythrocyte membrane-bound IgG and may cause immune-related anemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 657-666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02831-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 107
2. 論文標題 溶血性貧血の診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 586-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 63
2. 論文標題 自己免疫性溶血性貧血	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ドクターサロン	6. 最初と最後の頁 736-740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 60
2. 論文標題 自己免疫性溶血性貧血の診療 最近の動向	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1100-1107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.1100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 562
2. 論文標題 貧血のはなし	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 災害補償	6. 最初と最後の頁 82-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamoto Shinichiro, Kamesaki Toyomi, Masutani Ryota, Kitao Akihito, Hatanaka Kazuo, Imakita Masami, Tamaki Toshiharu, Takubo Takayuki	4. 巻 83
2. 論文標題 Ectopic expression of band 3 anion transport protein in colorectal cancer revealed in an autoimmune hemolytic anemia patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.07.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Kamesaki Toyomi、Kajii Eiji	4. 巻 140
2. 論文標題 A Comprehensive Diagnostic Algorithm for Direct Antiglobulin Test-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia Reveals the Relative Ratio of Three Mechanisms in a Single Laboratory	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 10~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488753	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 深堀 道俊、山口 真紀、亀崎 豊実	4. 巻 64
2. 論文標題 直接抗グロブリン試験陰性の溶血時期を経て自己免疫性溶血性貧血を発症した骨髄異形成症候群	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本輸血細胞治療学会誌	6. 最初と最後の頁 534~539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3925/jjtc.64.534	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 37
2. 論文標題 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)診療の現状と展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 69-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 78
2. 論文標題 Coombs試験, 寒冷凝集素反応などの赤血球抗体検査の読み方	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 164-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 29
2. 論文標題 高齢者の溶血性貧血	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液フロンティア	6. 最初と最後の頁 42-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 46
2. 論文標題 貧血の読み方・捉え方 実践編：貧血検査データの読み方 症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 1075-1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 122
2. 論文標題 自己免疫性溶血性貧血患者，不規則抗体陽性患者への輸血	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 799-803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 41
2. 論文標題 直接抗グロブリン試験陽性化の機序と臨床	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液事業	6. 最初と最後の頁 97*98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 71
2. 論文標題 私の処方2018血液疾患の処方 溶血性貧血	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 271-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀崎豊実	4. 巻 76
2. 論文標題 自己免疫性溶血性貧血の診断と治療ー最新の展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 51-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kamesaki T
2. 発表標題 Progress in diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. Symposium 2. Hemolytic Anemia: Molecular Pathogenesis and New Treatment.
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方静, 木本真史, 清水頌子, 森健太郎, 早崎俊成, 奥原俊彦, 山城安啓, 大峠ふくみ, 服部幸夫, 亀崎豊実
2. 発表標題 福山臨床検査センターにおけるフローサイトメトリーによる赤血球結合IgG定量の現状
3. 学会等名 第21回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Moriya K, Matsuki T, Niizuma H, Rikiishi T, Onuma i, Sato A, Sasahara Y, Kamesaki T, Kure S, Imaizumi M
2. 発表標題	Two pediatric cases of direct anti-globulin test-negative autoimmune hemolytic anemia
3. 学会等名	第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	亀崎豊実
2. 発表標題	自己免疫性溶血性貧血 ガイドライン改定及び血栓塞栓症リスク
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	亀崎豊実
2. 発表標題	自己免疫性溶血性貧血の診療 最近の動向
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Nishimura J, Kamesaki T, Wada H, Yu E, Morales J, Kanakura Y.
2. 発表標題	Seasonal analysis of thromboembolic events in patients with cold agglutinin disease (CAD) in Japan
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Ogata S, Kimoto M, Mori K, Shimizu S, Yamashiro Y, Kamesaki T, Hattori Y
2. 発表標題 Establishment of measurement for autoantibodies on RBC by flow cytometry.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahata A, Bando K, Sonokawa S, Ishida S, Nakamura T, Shimizu T, Kamesaki T, Yamamoto K
2. 発表標題 A case of paroxymal nocturnal hemoglobinuria with positive direct Coombs test
3. 学会等名 A case of paroxymal nocturnal hemoglobinuria with positive direct Coombs test
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾章人, 川本晋一郎, 倉田啓史, 早川郁代, 山崎隆, 松岡広, 角泰雄, 掛地吉弘, 亀崎豊実, 南博信
2. 発表標題 Ectopic band 3 expression stimulates autoantibody production causing colorectal cancer-related anemia
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamesaki T, Nishimura J, Wada H, Yu E, Tsao E, Morales J, Kanakura Y
2. 発表標題 CLINICAL CHARACTERISTICS, TREATMENT PATTERNS, AND THROMBOEMBOLIC RISK OF PATIENTS WITH COLD AGGLUTININ DISEASE (CAD) IN JAPAN
3. 学会等名 European Hematology Association 24(June 14, 2019, Amsterdam) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大峠ふくみ, 山城安啓, メラフェラニア, 天尾優希, 緒方静, 木本真史, 森健太郎, 亀崎豊実, 服部幸夫
2. 発表標題 Establishment of the measurement of autoantibodies against red blood cells by flow cytometry
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北尾章人, 川本晋一郎, 早川郁代, 倉田啓史, 山崎隆, 松岡広, 角泰雄, 掛地吉弘, 亀崎豊実, 南博信
2. 発表標題 Flow cytometric measurement of erythrocyte membrane-bound IgG: A potential diagnostic method for colorectal carcinoma
3. 学会等名 第16回日本臨牀腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihito Kitao, Shinichiro Kawamoto, Keiji Kurata, Ikuyo Hayakawa, Hiroshi Matsuoka, Yasuo Sumi, Yoshihiro Kakeji, Toyomi Kamesaki, Hironobu Minam
2. 発表標題 Flow cytometric measurement of increase in erythrocyte-bound IgG: A potential diagnostic method for colorectal carcinoma
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 in Chicag (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森拓人, 小野祐一郎, 楠本寿子, 石川隆之, 亀崎豊実
2. 発表標題 著明な赤血球自己凝集を伴う温式自己免疫性溶血性貧血を合併した骨髄異形成症候群
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀崎豊実
2. 発表標題 溶血性貧血の基礎と病型診断に関わる臨床検査のポイント
3. 学会等名 第19回日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計14件

1. 著者名 亀崎豊実（鈴木 隆浩、竹中 克斗、池添 隆之編集）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 432（84-90）
3. 書名 専門医のための血液病学（自己免疫性溶血性貧血）	

1. 著者名 亀崎豊実（福井 次矢、高木 誠、小室 一成監修）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224（678-681）
3. 書名 今日の治療指針 2022年版 [ デスク判 ]（自己免疫性溶血性貧血）	

1. 著者名 亀崎豊実（金倉謙監修）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 637（74-81）
3. 書名 EBM血液疾患の治療2021 - 2022（寒冷凝集素症(CAD)に対する治療と開発中の新規治療薬）	

1. 著者名 亀崎豊実 (竹内勤監修)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 366 (297-299)
3. 書名 免疫・炎症疾患のすべて (日本医師会生涯教育シリーズ) (自己免疫性溶血性貧血(AIHA))	

1. 著者名 亀崎豊実 (矢崎義雄監修)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960 (994-996)
3. 書名 新臨床内科学第10版 (酵素異常による遺伝性溶血性貧血 自己免疫性溶血性貧血)	

1. 著者名 亀崎豊実 (永井良三監修)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2114(1080-1082)
3. 書名 今日の診断指針第8版 (自己免疫性溶血性貧血)	

1. 著者名 張替秀郎, 西村純一, 植田康敬, 高森弘之, 和田秀穂, 亀崎豊実, 川本晋一郎, 池添隆之, 菅野仁, 大賀正一, 服部幸夫, 山城安啓, 金倉讓	4. 発行年 2020年
2. 出版社 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(研究代表者 三谷絹子)	5. 総ページ数 44
3. 書名 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド(令和1年改訂版)	



1. 著者名 亀崎豊実(水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整 監修・編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 368(187-188)
3. 書名 指定難病ペディア2019 (日本医師会生涯教育シリーズ)(自己免疫性溶血性貧血[指定難病61])	

1. 著者名 亀崎豊実(監修 猿田享男,北村惣一郎),	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1568(627-629)
3. 書名 私の治療 [ 2019 - 20年度版 ] (自己免疫性溶血性貧血)	

1. 著者名 亀崎豊実(日本血液学会編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 660(59-60)
3. 書名 血液専門医テキスト(改訂第3版)(溶血に関する検査)	

1. 著者名 亀崎豊実(小松則夫編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 254(32-41)
3. 書名 未来型血液治療学(自己免疫性溶血性貧血)	

1. 著者名 亀崎豊実(中尾、松村、神田編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 390(103-107)
3. 書名 血液疾患最新の治療2020-2022(溶血性貧血(PNHを含む))	

1. 著者名 金倉謙、亀崎豊実、梶井英治、川本晋一郎、北尾章人、萩原浩平、鈴木隆浩、唐沢正光、小峰光博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 特発性造血障害に関する調査研究班	5. 総ページ数 253(135-169)
3. 書名 自己免疫性溶血性貧血神領の参照ガイド平成28年度改訂版	

1. 著者名 亀崎豊実(福井 次矢編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2160(667-670)
3. 書名 今日の治療指針 2019年版[デスク判](先天性溶血性貧血)(自己免疫性溶血性貧血)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="https://www.fmlabo.com/service/erythrocyte/aiha/">https://www.fmlabo.com/service/erythrocyte/aiha/</a> (自己免疫性溶血性貧血の検査)
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------