

寒冷凝集素高値を呈した Evans 症候群の小児例

奈良県立医科大学小児科

杉 村 憲 市, 渡 壁 麻 依, 越 智 聡 史, 石 原 卓,
萩 原 建 一, 野 上 恵 嗣

A pediatric case of Evans syndrome with high titers of cold agglutinin

KENICHI SUGIMURA, MAI WATAKABE, SATOSHI OCHI, TAKASHI ISHIHARA,
KENICHI OGIWARA and KEIJI NOGAMI
Department of Pediatrics, Nara Medical University

Received March 29, 2024

Abstract:

Evans syndrome (ES) is a disorder in which autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and immune thrombocytopenia (ITP) occur simultaneously or serially. Most AIHA in ES is warm-AIHA, in which anti-RBC IgG antibodies are the main body causing hemolysis. In this report, we describe a case of ES diagnosed as warm-AIHA but with a markedly high level of cold agglutinin (CA), where cold-AIHA was ruled out. A 9-year-old girl presented to the clinic with headache and was pale. There was no past history or family history of autoimmune disease. On admission, she was markedly anemic and thrombocytopenic with a positive direct Coombs test. A bone marrow examination revealed increased erythroid cells and megakaryocytes. The CA titer was very high of 2,048-fold, but cold-AIHA was considered negative because of the absence of IgM elevation, improvement of anemia with steroid therapy, and absence of symptoms due to cold exposure. She was diagnosed as ES with warm-AIHA and ITP. To our best knowledge, this is the first case of ES with high titers of CA. Long-term follow-up into adulthood is important in children with ES because of the high incidence of subsequent autoimmune disease after remission, while the association of CA was unknown.

Keyword: Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, cold agglutinin, school child

はじめに

Evans 症候群は、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と免疫性血小板減少症 (ITP) を同時に、あるいは連続性に発症する疾患であり、まれに自己免疫性好中

球減少症を伴うこともある。AIHA の 7-12%, ITP の 1-2% にみられ、背景に免疫不全症、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、膠原病、感染症などが存在する可能性が高い¹⁾。そのため、Evans 症候群は他の自己免疫性血球減少症より致死率が高いことが知られており、デン

マークの13歳未満の小児例のコホート研究では、一般小児と比べたEvans症候群のハザード比は22.2と極めて高く、AIHA単独群(11.8)、ITP単独群(2.5)と比べても高い²⁾。一般的死因として感染や出血が関与すると言われており、臨床経過に関しても注意を要する。Evans症候群にみられるAIHAの多くは温式AIHAであり、抗赤血球IgG抗体が溶血を引き起こす本体である。冷式AIHAである寒冷凝集素症の合併は極めて稀であり、その場合も寒冷凝集素(CA)の力価上昇は軽微である。今回、CAが2,048倍と著明な高値を示したが、冷式AIHAの関与は否定的であり、温式AIHAを主体とするEvans症候群と診断した小児例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例 提 示

【症例】 9歳女児。

【主訴】 頭痛、顔色不良。

【既往歴】 心房、心室中隔欠損(生後早期に心内修復術施行)。

【家族歴】 血液疾患、膠原病罹患患者なし。母方祖母：甲状腺癌。

【常用薬】 なし。

【現病歴】 X-14日にインフルエンザワクチン接種し、X-7日に発熱があったが、1日で解熱した。X-2日に眼球結膜黄染、顔色不良があり、X日に近医を受診した。黄疸、貧血、血小板減少を指摘され、同日に当科へ紹介され緊急入院となった。

【入院時現症】

身長 135cm (+0.1SD)、体重 27.2kg (-0.6SD)、血圧 103/70 mmHg、心拍数 116/min、体温 38.9℃、呼吸数 24/min、SpO2 97% (room air)、意識清明。

眼球結膜黄染あり、眼瞼結膜蒼白、咽頭発赤なし、歯肉腫脹なし、肺音 清、心音 リズム整・雑音なし、腹部 平坦軟、腸蠕動音聴取、圧痛なし、肝脾腫なし、頸部・鼠径部に数mm大のリンパ節を数個ずつ触知、紫斑や粘膜出血なし、外表奇形なし。

【検査所見】

Table 1に示す。白血球数や分画に明らかな異常は認めなかった。血小板数が $3.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ と減少を認め、Hb 5.2 g/dL、MCV 109.2 fLであり、LDH高値と間接ビリルビン上昇を伴う大球性貧血を認めた。末梢血スミアでは、球状赤血球や破碎赤血球はなかった。凝固検査、肝腎機能に異常は認めなかった。

さらに、溶血性貧血に矛盾しないハプログロビンの低下を認めた。グロブリン低下はなく、補体低値であった。直接クームス試験・間接クームス試験(不規則抗

Table 1. Results of laboratory tests on admission

WBC	6100 / μL	PT-%	80 %	Fe	65 $\mu\text{g/dL}$	CMV-IgM	0.27
Blast	0.0 %	PT-INR	1.16	TIBC	263 $\mu\text{g/dL}$	CMV-IgG	<6.0
Promyelo	0.0 %	APTT	30.9 sec	UIBC	198 $\mu\text{g/dL}$	EB抗VCA-IgG	80 倍
Myelo	1.0 %	Fbg	315 mg/dL	Ferritin	236 ng/mL	EB抗VCA-IgM	<10 倍
Meta	0.0 %	FDP	<2.5 $\mu\text{g/mL}$	HPG	<10 mg/dL	EB抗EA-DR	<10 倍
Stab	0.0 %	D-dimer	0.7 $\mu\text{g/mL}$	IgA	138 mg/dL	EB抗EBNA	40 倍
Seg	74.0 %	ATIII	106 %	IgG	1377 mg/dL	抗核抗体	80 倍
Lym	14.0 %	TP	7.2 g/dL	IgM	71 mg/dL	抗ds-DNA抗体	<10 U/mL
Mono	5.0 %	Alb	4.4 g/dL	CH50	15 /mL	抗SS-A抗体	<1.0 U/mL
Eosino	3.0 %	AST	25 IU/L	C3	72 mg/dL	抗SS-B抗体	6.7 U/mL
Baso	1.0 %	ALT	12 IU/L	C4	4 mg/dL	抗Sm抗体	<1.0 U/mL
At-Lym	2.0 %	LDH	619 IU/L	直接Coombs	陽性	ループスアンチコアグラント	1.2
RBC	152 $\times 10^4/\mu\text{L}$	BUN	12 mg/dL	不規則抗体	陽性	抗カルジオリビン抗体	9.6 U/mL
Hb	5.2 g/dL	Cre	0.43 mg/dL	ADAMTS13	50 %	sIL-2R	1045 U/mL
Hct	16.6 %	T-Bil	4.5 mg/dL	Donath-Landsteiner反応	(-)	PA-IgG	1080 U/ 10^7 cells
MCV	109.2 fL	I-Bil	4.3 mg/dL	寒冷凝集	2,048 倍	尿比重	1.015
MCH	34.2 pg	Na	137 mEq/L	マイコプラズマ抗体	<40 倍	尿蛋白	(-)
MCHC	31.3	K	3.7 mEq/L	血清M蛋白	(-)	尿潜血	(-)
Plt	3.4 $\times 10^4/\mu\text{L}$	Cl	102 mEq/L	尿BJ蛋白	(-)	尿ウロビリノーゲン	1.0
Ret	217 ‰	CRP	0.03 mg/dL			尿ビリルビン	(-)

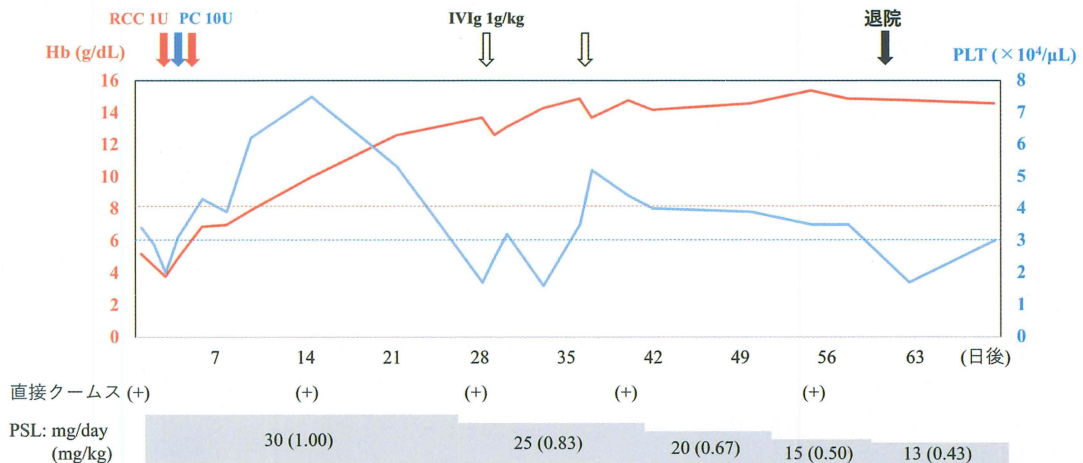


Fig. 1. Clinical course after admission

体)は共に陽性であった。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)除外のため測定したADAMTS13活性は正常であった。CA価(CA)が2,048倍と高値であったことから、マイコプラズマ感染症、原発性マクログロブリン血症、多発性骨髄腫などを疑い、マイコプラズマ抗体価、血清Mタンパク、BJタンパクを検索したが陰性であった。その他の背景疾患の検索として、SLEなどの膠原病、EBウイルスなどの感染症も検索したが、有意な結果は認めなかった。抗核抗体に有意な上昇はなく、PA-IgGは1,080 U/10⁷血小板と著増していた。非特異的であるがsIL-2R高値を認め、検尿ではウロビリノーゲン陽性以外に特記所見は認めなかった。

骨髄検査では、有核細胞数 204,500 /mm³、巨核球 183 /mm³、ME比 0.24と、erythroid系優位の過形成髄で巨核球は増加していた。G-Band 46, XX²⁰と染色体に異常はなく、erythroid系を含め、各系統血球の骨髄像に異形成は認めなかった。

背景疾患の有無を精査するため胸腹部造影CTを撮影したところ、脾腫、腸間膜・傍大動脈リンパ節の腫大、腎臓に楔状の造影不良域を認めた。腹部エコーでも確認したが、同部位のリンパ節は扁平で、内部エコー均一で癒合傾向なく、悪性を示唆する所見には乏しかった。腎臓も造影欠損域に一致する輝度異常や異常血流表示は認めなかった。

自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)の否定のため、関連遺伝子検査を実施したが全て陰性であった(FAS, FASLG, CASP8, CASP10, NRAS, KRAS,

AIRE, FOXP3, IL2RA, CTLA4, LRBA, STAT3, SH2D1A, IKZF1, PIK3CS, PIK3R1, PRKCD, TNFAIP3)。

【入院後経過】 Fig. 1

入院時に著明な貧血と血小板低下を認めた。各種検査で白血病、悪性リンパ腫、固形腫瘍を疑う所見を認めなかった。骨髄検査で赤芽球系細胞と巨核球が多くみられ、直接Coombs試験、間接Coombs試験陽性であったことから、AIHAとITPが合併したEvans症候群を強く疑った。画像検査で腹部リンパ節腫大は認めるものの、積極的に悪性を疑う所見に乏しかったため、この時点でリンパ節生検を行うのはリスクが高いと判断し実施しなかった。

貧血によると思われる倦怠感と頭痛が入院後に急激に増悪したことから、X+1日から酸素投与とプレドニゾロン30mg/日投与(1 mg/kg/日)を開始した。X+2日の血液検査でHb 3.8 g/dL、血小板 $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ と増悪しており、赤血球2単位、血小板10単位の輸血を実施した。X+5日に頭痛は消失し、酸素投与を終了した。X+7日の血液検査でHb 7.0g/dL、血小板 $3.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ と改善を認めた。この頃に入院時のCA高値が判明したが、IgM上昇がないこと、ステロイド治療で貧血が改善していること、PCR検査でマイコプラズマ陰性であること、寒冷曝露による症状がないことから、CA症は否定的と考えられた。骨髄検査ではITPに矛盾しない像であり、AIHAに

ITP を合併した Evans 症候群と診断した。抗核抗体の有意な上昇はなく、背景疾患として膠原病は否定的であり、特発性と考えられた。

X+21 日の血液検査で Hb 12.6 g/dL、血小板 $5.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と改善したものの、血小板はプレドニゾン 1mg/kg/日投与下でも徐々に低下傾向であった。しかし $5.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と維持できており、X+26 日からプレドニゾンを 25mg/日に減量した。X+28 日に Hb の低下はなく AIHA としては寛解を維持していたが、血小板は $1.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低下しており、ステロイド依存性が疑われた。ITP 治療として免疫グロブリン 1g/kg を投与した。その後、血小板は緩やかな増減を繰り返し、X+37 日に 2 回目の免疫グロブリン投与を実施した。X+42 日には出血症状なく経過しており、プレドニゾン 20mg/日まで減量した。血小板減少は認めず、X+52 日にプレドニゾン 15mg/日 (0.5 mg/kg/日) に減量した。X+59 日に血小板減少を認めず、出血症状も認めなかったため、退院となった。退院後、血小板数は 1 万 / μL 前後で推移しており、ステロイド依存性の病態が考えられる。今後ステロイドの副作用を考慮し、ミコフェノール酸モフェチルの併用や、リツキシマブなどのセカンドライン治療を検討している。AIHA については寛解を維持し、Hb 低下をきたすことなく経過しているが、退院直前の直接クームス試験は依然として陽性であった。

考 察

本例は溶血性貧血によると思われる症状を契機に温式 AIHA と診断され、出血症状はなかったものの検査所見から ITP 併発と診断され、Evans 症候群の診断基準を満たした。赤血球および血小板輸血、プレドニゾン、免疫グロブリン投与を行い、入院約 2 か月後に退院できた。AIHA については寛解を維持しているが ITP はステロイド依存性でありミコフェノール酸モフェチルの併用を開始したところである。

【Evans 症候群と AIHA】

AIHA の診断基準については、「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」が、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班から発表されている。

この中では、まず溶血性貧血としての一般的基準を満たすことを確認し、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定する³⁾。本症例は、臨床所見として貧血と黄疸を認め、検査所見として、Hb 低下、網赤血球増加、血清間接ビリルビン値上昇、尿中ウロビリニン体陽性、血清ハプトグロビン値低下、骨髓赤芽球増加を認めた。鑑別すべき疾患として、巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血、肝胆道疾患、体質性黄疸を否定できたことから、溶血性貧血の一般的基準を満たした。さらに疾患特異的な検査として、直接クームス試験が陽性であったことから、AIHA と診断し得た。

AIHA は、抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式 AIHA と冷式 AIHA (寒冷凝集素症と発作性寒冷ヘモグロビン尿症) に区別される。本症例ではヘモグロビン尿陰性、血清ドナート・ランドスタイナー (DL) 抗体が陰性であったことから、発作性寒冷ヘモグロビン尿症は否定的となったが、CA が高値を示したことから、寒冷凝集素症についての検討を要した。寒冷凝集素症では治療方針が温式 AIHA とは大きく異なる。低力価寒冷凝集素症と自己免疫性溶血性貧血が先行した一例では、当初は寒冷凝集素症による AIHA と考えられ加療されたが改善せず、精査により SLE 患者に合併した 2 次性 AIHA と判明した。この症例では、不規則抗体同定検査で冷式自己抗体が認められ、温式抗体併存が考慮されず SLE の診断が遅れたが、最終的に SLE に伴う温式 AIHA が主原因と診断されステロイド治療で軽快した⁴⁾。

【CA 高値の意義】

本症例が CA 2,048 倍と著明な高値を示したが、Evans 症候群においては極めて稀である。CA はヒト血清中に存在し、4℃前後の低温で自己の赤血球または O 型赤血球を凝集させる抗体であり、通常 IgM である。主にマイコプラズマやウイルス性疾患の鑑別ならびに自己免疫性溶血性貧血 (特に寒冷凝集素症) の鑑別に利用される。本症例ではマイコプラズマ抗体価、EB ウイルス抗体価、血清 M タンパク等は陰性であった。寒冷凝集素症では、CA の存在下で身体が寒冷にさらされると、赤血球膜上の抗原と自己抗体である CA が結合し、赤血球が凝集する。このとき補体も同時に結合するが、CA の凝集は可逆的であるため、再

加温により CA が遊離し、補体だけが赤血球膜上に残り、補体活性化により溶血をきたす。本症例では、寒冷刺激に関係なく AIHA を発症しており、臨床的には温式 AIHA と考えるのが適切であるが、寒冷凝集素症も合併する混合型 AIHA の可能性は否定しきれない。

Evans 症候群において臨床的に明らかな寒冷凝集素症を合併した例は症例報告レベルに留まる。既報の一覧を Table 2 に示す。このうち 3 例では、CA は低力価（32～256 倍）であった^{5) 6) 7)}。いずれも成人例であり、小児例の報告は調べた限り見当たらなかった。CA 高力価であった 1 例は、既診断の Evans 症候群の経過中に COVID-19 感染症を発症し、CA が 1,028 倍の高値を呈した成人例である⁸⁾。Evans 症候群の初発時に CA が著明高値を呈する Evans 症候群の報告は、調べた限り本例が初であった。

本症例では、入院時に著明な貧血を認め、直接 Coombs 試験、間接 Coombs 試験陽性であった。各種検査で白血病、固形腫瘍を疑う所見を認めなかった。腫大した腸管膜・傍大動脈リンパ節に関しては、悪性リンパ腫を完全に否定できたわけではないが、複数の画像精査の結果、可能性は低いと判断した。骨髓検査で赤芽球系細胞と巨核球が多くみられ、ステロイド治療への AIHA の反応性は良好であったことから、温式 AIHA を主病態とする Evans 症候群であったと判断される。近年の総説論文では、寒冷凝集素症は Evans 症候群の定義から除外されるとする見解もある^{1) 9)}。本症例で認めた CA の著明高値は、現時点において明らかな病的意義を見出せていないが、長期的予後や病態への関連は不明である。

【Evans 症候群の治療】

AIHA、ITP とともに小児では比較的頻度の高い疾患であり、それぞれ標準治療が確立している。「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」では、温式 AIHA について、「自己免疫現象の成立や進展・維持機構はよく解明されておらず、治療の主体は非特異的なステロイド療法となる」とされている。また、続発性 AIHA においても、「基礎疾患の病態改善が治療の基本」であるが、「溶血のコントロールが優先される場合には、特発性に準じた治療法を採用してよい」とされている³⁾。一方、ITP については、「日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン」が発表された¹⁰⁾。この中では小児 ITP 患者の第一選択の治療としては、副腎皮質ステロイドと IVIG が挙げられているほか、粘膜出血のない軽症出血または出血のない患者においては、血小板数にかかわらず無治療経過観察を推奨することも記載された。このように、温式 AIHA と ITP のいずれにおいても初期治療としてステロイド（プレドニゾロン）が推奨されているが、投与期間は異なる。温式 AIHA では長期投与が推奨される一方³⁾、近年 ITP のセカンドライン治療が整備され、米国血液学会 2019 年 ITP ガイドラインの推奨はプレドニゾロン 2-4mg/kg/ 日の 5-7 日間内服であり、7 日以上長期投与は推奨されていない¹¹⁾。本邦においては、日本小児血液学会 ITP 委員会が 2004 年に発表したガイドラインにおいて少量経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン概ね 0.1mg/kg/ 日以下を継続）という選択肢があるものの¹²⁾、2022 年小児 ITP ガイドラインでは治療期間についての明確な記載は見当たらない¹⁰⁾。難治性慢性 ITP では少量プレドニゾロンの長期投与

Table 2. Case reports of Evans syndrome with positive cold agglutinin

報告者	患者年齢/性別	病態	寒冷凝集素価	治療	備考
柿木ら [5]	60歳/男	混合型 AIHA/ITP	32倍	PSL	糖尿病あり
天本ら [6]	70歳/女	混合型 AIHA/ITP	128倍 (IgM 増加, IgM-κ 型M タンパク確 認)	PSL→mPSL (溶血の急性増 悪で入院2日後 に死亡)	10年前からITPが先行し、 数年前から慢性甲状腺炎、 シェーグレン症候群も発症
山田ら [7]	26歳/女	冷式 AIHA/ITP	256倍	PSL→中止 (保温)	3回目の妊娠時に発症
Osti, et al. [8]	77歳/男	温式 AIHA/ITP	1,024倍*	PSL+IVIG	*COVID-19発症時に検出

を余儀なくされているのが現状であろう。

小児 Evans 症候群の治療は、前述の AIHA や ITP の標準治療を単純に組み合わせるといったものではない。背景として、AIHA や ITP の単独疾患に比べて予後が悪く、長期的な死亡率が少なくとも 10%、報告によっては 36% にも達することが挙げられる¹³⁾。多くの Evans 症候群では長期的に多彩な自己免疫疾患を発症する可能性が高く、基礎疾患を有する続発性として捉えることの重要性が報告されている^{1) 13)}。Evans 症候群の治療はエビデンスのあるデータが少ない中で行われているのが現状である。Evans 症候群はファーストライン治療であるプレドニゾロン 1-2mg/kg/day で約 80-85% が寛解に至る。少なくとも 3-4 週間は継続しないと再発の危険性が高くなると言われており、3 週目に反応性を判断し、その後 6 か月以上かけて慎重に漸減することが推奨されている。セカンドラインの治療については、背景疾患と臨床症状の重症度を考慮すべきである。フランス人コホートの 156 人の小児のうち、69% が少なくとも 1 つのセカンドライン治療を必要とし、ほぼ半数が 2 つ以上のセカンドライン治療を必要とした¹⁴⁾。ファーストライン治療は、ITP に対してはステロイドと IVIg、AIHA に対してはステロイドが中心であった。主なセカンドライン治療は、リツキシマブ (31%)、アザチオプリン (15%)、脾臓摘出 (12%)、シクロスポリン (9%)、ミコフェノール酸モフェチル (2.5%) であった。最終フォローアップでは、74% の小児が完全寛解を示したが、10% は死亡し、死亡の 7 割は治療に関連した感染症を原因とした²⁾。

【Evans 症候群の長期予後】

小児 Evans 症候群患者では 39% ~ 65% は何らかの原発性免疫不全症遺伝子に病的変異を有している。長期フォローアップでは、ITP の再燃は AIHA の再燃よりも多いが、最終的に 3 分の 2 の患者で持続的完全寛解が達成され、ITP (7 年) よりも AIHA (4 年) の方が早く達成される¹³⁾。しかし、免疫異常に起因する病態の累積発生率は、年齢とともに徐々に増加する。患者の半数は 13.5 歳までに臨床的に何らかの免疫異常を発症し、27 歳までに 2 回目の免疫異常を発症した。20 歳の時点で、74% の患者が少なくとも 1 回の臨床的免疫異常を、34% の患者が少なくとも 2 回

の臨床的免疫異常を有していた¹³⁾。本例では ALPS に関連する 18 つの遺伝子について調べた範囲で異常はなかったが、背景因子とされる遺伝子の数や病的変異の報告も年々増加しており、長期的な経過観察が必要であり、今後の追加解析の必要性が生じてくるものと推察される。本例で認められた CA の著明高値が何らかの免疫異常を呈する疾患に関連するのか否かは現時点では不明であり、今後の知見の集積が待たれる。

結 語

CA 力価が著明な高値を呈しながら、温式 AIHA と ITP が主な病態であると判断された小児 Evans 症候群の一例を経験した。小児 Evans 症候群は、最良の治療法を決定し転帰を改善するために、遺伝的免疫変異を迅速に評価すべきであるが、調べた範囲では有意な変異は認めなかった。患者の長期予後は、近年の知見からは、最初の自己免疫疾患が経過とともに消失したとしても、病態は不安定であり、寛解しても成人までの長期間の経過観察から離脱しないことが極めて重要である。寒冷凝集素との関連は現時点では不明であるが、今後の新たな知見に留意しながら経過を慎重に見守る必要がある。

利 益 相 反

論文内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B: Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J. Clin. Med.* 9: 3851, 2020.
- 2) Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H: Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study: *PLOS ONE* April 9 1-8, 2020.
- 3) 張替 秀郎・和田 秀穂・西村 純一・高森 弘之・川本 晋一郎・宮川 義隆・池添 隆之・菅野 仁・服部 幸夫・山城 安啓・大賀 正一・植田 康敬: 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, 2021.
- 4) 金丸 峯雄・河村 千春・遅塚 明貴・小島 理絵・野崎 高正: 寒冷凝集素症の先行により診断が遅れた温式 AIHA 合併 SLE の一例: 日大医誌 78 (3): 151-156, 2019.
 - 5) 柿木 康孝・長瀬 政子・岡田 耕平・千葉 広司・福原 敬・三宅 高義: 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 56: 317-322, 2015.
 - 6) 天本 貴広・江頭 弘一・川野 洋之・東谷 孝徳・石丸 健・佐藤 進一郎・奥 英二郎・今村 理恵・中島 収・岡村 孝・佐川 公嬌: 混合型自己免疫性溶血性貧血をとまう Evans 症候群の 1 症例: 日輸血細胞治療会誌. 58 (4): 539-546, 2012.
 - 7) 山田 香・山西 優紀夫・川村 温子・小阪 謙三: 3 回の妊娠・分娩を経験した Evans 症候群合併妊娠の一例: 日周産期・新生児会誌 56 (3): 492-495, 2020.
 - 8) Osti N, Ceolan J, Piccoli P, Mazzi F, Montemezzi R, Dima F, Friso S, Pizzolo F, Martinelli N, Rizzi M, Moruzzi S, Olivieri O, De Franceschi L. Acute haemolysis by cold antibody during SARS-CoV-2 infection in a patient with Evans syndrome: a case report and literature review. Blood Transfus 20: 168-172, 2022.
 - 9) Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev, 41:100648, 2019.
 - 10) 石黒 精・森 麻希子・宮川 義隆・今泉 益栄・小林 尚明・笹原 洋二・内山 徹・野村 理・堀内 清華・高橋 幸博・東川 正宗: 日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン: JJPHO vol. 59 (1): 50-57:2022.
 - 11) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia: Blood Adv, 23(3): 2829-2866, 2019.
 - 12) 白幡 聡・石井 榮一・江口 春彦・大川 洋二・大田 茂・金子 隆・小西 省三郎・迫正 廣・関根 勇夫・高橋 幸博・瀧正 志・土屋 滋・藤沢 康司・別所 文雄・堀越 泰雄・三間屋 純一・赤塚 順一・宮崎 澄雄: 小児特発性血小板減少性紫斑病 診断・治療・管理ガイドライン: 日小血会誌 18:210-218:2004.
 - 13) Aladjidi N, Pincez T, Rieux-Laucat F, Nugent D.: Paediatric- onset Evans syndrome: Breaking away from refractory immune thrombocytopenia: Br J Haematol, 203:28-35, 2023.
 - 14) Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, Chambost H, Pasquet M, Mazingue F, Guitton C, et al. Evans syndrome in children: Long-term outcome in a prospective french national observational cohort. Front. Pediatr. 3:79, 2015.