

臨床研究 (第 4 回訂正原稿)

【表題】

クームス陽性自己免疫性溶血性貧血と悪性腫瘍に関する後方視的検討

廣瀬 匡¹⁾, 徳永博俊¹⁾, 清水里紗¹⁾, 山田聖子¹⁾, 近藤敏範¹⁾, 末次慶收²⁾,
中西秀和³⁾, 神田英一郎⁴⁾, 近藤英生¹⁾, 和田秀穂¹⁾

1) 川崎医科大学 血液内科学

2) 福山市民病院 内科

3) 川崎医科大学総合医療センター 総合内科学 4

4) 川崎医科大学 医学部

A retrospective study of the relationship between Coombs' test-positive autoimmune hemolytic anemia and onset of malignant tumors

Tadashi Hirose¹⁾, Hirotohi Tokunaga¹⁾, Risa Shimizu-Koresawa¹⁾, Seiko Yamada¹⁾, Toshinori Kondo¹⁾, Yoshimasa Suetsugu²⁾, Hidekazu Nakanishi³⁾, Eiichiro Kanda⁴⁾, Eisei Kondo¹⁾, Hideho Wada¹⁾

1) Department of Hematology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

2) Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital, Fukuyama, Japan

3) Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

4) Department of Medical Science, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

Corresponding author : 廣瀬 匡

住所 : 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577

電話 : 086-462-1111

FAX : 086-464-1194

e-mail : tadashi.hirose1@hp.kawasaki-m.ac.jp

【和文抄録】

続発性自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の基礎疾患として自己免疫疾患やリンパ系腫瘍が知られている。固形がんも稀ではあるが AIHA の基礎疾患の一つとして報告されている。近年、がん細胞に自己抗原の異所性発現が報告され発症原因として注目されているが、未だ詳細は不明である。

今回我々は 1995 年 1 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日までの期間に当院および協力施設で経験した AIHA 患者 100 例を対象に悪性腫瘍合併の有無と診断時期について後方視的に検討した。

100 例中 52 例が悪性腫瘍を罹患しており、造血器腫瘍 39 例、固形がん 22 例；重複がんを含め全 67 がん種が診断された。さらに AIHA 診断時を基準に悪性腫瘍の診断時期を解析したところ、全 67 がん種中 28 がん種が AIHA 診断の前後 6 か月間に集中していることが明らかになった。特に寒冷凝集素症 (CAD) 例では全例が悪性腫瘍に罹患しており、温式 AIHA と比べて固形がんの合併が有意に多かった。AIHA 診断時には同時に悪性腫瘍の検索が必要と考えられた。

【英語抄録】

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) could be caused by underlying diseases such as autoimmune diseases and lymphoid malignancies. Recently, solid cancers have also been reported to be associated with AIHA, although much information about this remains unknown.

In this study, we retrospectively examined the correlation between AIHA and onset of malignancy in 100 patients diagnosed with AIHA based on the broad definition of AIHA at our hospital and cooperating institutions from January 1, 1995 to May 31, 2016.

Malignancies were detected in 52 of the 100 patients (hematological malignancies: 39 patients; solid cancers: 22 patients; total malignancies including multiple primary malignancies: 67). Of the 67 malignancies, 28 were diagnosed within 6 months of AIHA diagnosis.

All cold agglutinin disease (CAD) patients were associated with malignancies. Compared to warm AIHA, solid cancers were significantly more common among CAD patients. These findings emphasize the importance of investigating malignancies when AIHA is diagnosed.

【Key words】 AIHA, CAD, Coombs' test, malignancy

【緒言】

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; AIHA) は、赤血球膜上の自己抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果赤血球が傷害を受け、溶血することで赤血球の寿命が著しく短縮し貧血を来す疾患群である。AIHA の半数程度は基礎疾患に由来する続発性であり、基礎疾患として全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患と、慢性リンパ性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍が知られている。免疫系の機能障害の結果として赤血球に対する自己免疫現象が出現したと理解されている¹⁾。基礎疾患の頻度としては、半数が造血器腫瘍で、1/3 は感染症、1/6 に自己免疫性疾患であると報告されている²⁾。

固形がんも 1-2%程度と稀ではあるが、続発性 AIHA の基礎疾患となりうることが報告され、腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome; PNS) として知られている¹⁾。固形がん PNS として続発性 AIHA の発症に関しては、近年がん細胞での自己抗原の異所性発現が証明され³⁾、がん合併による AIHA 発症メカニズムとして注目されている。本邦において AIHA と悪性腫瘍の合併頻度やその臨床像などの詳細は不明である。

今回、我々は当院および協力施設において AIHA と診断された症例を対象とし、AIHA と悪性腫瘍合併と診断時期について後方視的検討を行った。

【対象と方法】

1995 年 1 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日までの間に、当院および協力施設で診断された成人発症の AIHA 症例を対象とした。

AIHA の診断は、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班による AIHA の診断基準(平成 22 年度一部改訂)に従った⁴⁾。すなわち、溶血所見(血清 lactate dehydrogenase (LD)値上昇、血清間接ビリルビン値(ID-Bil)上昇、血清ハプトグロビン(Hp)値低下)、ならびに赤血球造血亢進所見(網赤血球数の増加、骨髓赤芽球数の増加)を認める貧血症例で、広範囲直接クームス試験陽性の症例を AIHA と診断した。なお、直接クームス試験が陽性であっても、溶血がなく無効造血が主因となっている巨赤芽球性貧血、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や、肝胆道疾患、体質性黄疸、薬剤起因性貧血などの症例は除外した。

各症例の診断時における赤血球数(RBC)、ヘモグロビン値(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、網赤血球数(Ret)、Hp、LD、ID-Bil を患者背景として評価した。広範囲直接クームス試験と抗 IgG 抗体と抗補体抗体の混合液(広スペクトル抗血清)を用いて赤血球凝集法で判定し、特異的 direct Coombs 試験は IgG や補体に対する特異抗体を用いて赤血球表面に結合している IgG 抗体や補体を検出した⁵⁾。

AIHA の病型分類は、広範囲直接クームス試験陽性群に対して特異的直接クームス試験を行い赤血球膜上の IgG 陽性の場合を温式 AIHA、補体(C3)のみ陽性であれば冷式 AIHA に分類し、さらに温式 AIHA 群を C3 陽性の有無で分類し、IgG(+)C3(+)温式 AIHA、IgG(+)C3(-)温式 AIHA に分類した。また、温式 AIHA で寒冷凝集素価の上昇を認めるものを混合型 AIHA と診断した。冷式 AIHA 群では寒冷凝集素価の上昇を認めたものを寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease; CAD)、Donath-Landsteiner 抗体が認められれば発作性夜間へモグロビン尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria; PCH)に分類した⁵⁾⁶⁾。また、AIHA 発症から 6 ヶ月以内に治癒した場合は急性 AIHA と、また、発症から 6 ヶ月以上遷延する場合を慢性 AIHA と分類した⁴⁾。

AIHA の重症度は、診断時の Hb 濃度により very severe(Hb ≤ 6.0)、severe(6.0 < Hb ≤ 8.0)、moderate(8.0 < Hb ≤ 10.0)、mild(10.0 < Hb)に分類した⁷⁾。治療効果判定基準として、Hb ≥ 12.0 および全溶血指標が正常化した症例を完全奏功(CR)、Hb ≥ 10.0 または治療により Hb 値が 2.0 以上増加すること、および輸血依存から離脱した症例を部分奏功(PR)とし、prednisolone による標準的治療⁴⁾で PR 以上が得られなかった症例、溶血発作が再燃した症例を治療抵抗性と定義した⁷⁾。

性別、貧血の重症度、AIHA 病型ならびに、特異的 direct Coombs 試験での IgG、C3 の有無などの特徴を統計ソフトウェア EZR⁸⁾を用いて、両側正確二項検定、Fisher's exact test の解析を行った。また、悪性腫瘍の診断時期については、AIHA 診断日を基準として前後 1 年毎に悪性腫瘍診断症例数をまとめ、解析を行った。

悪性腫瘍の診断に関しては、組織生検による病理診断が得られたものを、患者カルテ上で検索した。造血器腫瘍分類に関しては、2008 年に改訂された第 4 版 WHO 分類を用いた⁹⁾。

本研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認(承認番号 2619)を受けて実施した。

【結果】

・患者背景および症例の特徴(Table 1)

期間中に AIHA と診断された症例数は 100 例で、男性 46 人、女性 54 人であった。年齢中央値は 69 歳で、カルテ上で記載があった観察期間中央値は 33(0.04-386)か月であった。AIHA 診断時の貧血の重症度分類では、very severe は 28 例、severe は 33 例、moderate は 27 例であり、中等度以上が多く、mild は 12 例と少なかった。AIHA の病型分類では、温式 AIHA 74 症例(IgG(+)C3(+)) 26 例、IgG(+)C3(-) 48 例)、CAD 6 例、混合型 4 例、検査未実施のため分類できない症例が 16 例あり、PCH は診断されなかった。

・合併した悪性腫瘍の内訳

100 例中、悪性腫瘍を合併した症例が 52 例(52.0%)あり、そのうち造血器腫瘍を合併した症例が 39 例(75.0%)、固形がんを合併した症例が 22 例(42.0%)であった。悪性腫瘍を複数合併した症例が 11 例(二重がん 7 例、三重がん 4 例)あり、中でも造血器腫瘍・固形がんのどちらも合併していた症例が 9 例(9.0%)認められた。悪性腫瘍別に示すと全悪性腫瘍診断数は 67 がん種(造血器腫瘍 41 がん種、固形がん 26 がん種)であった。合併したがん種は造血器腫瘍が多かったが、固形がんの合併も少なくないことが明らかになった(Table 2)。

合併したがん種は多様性に富んでいた(Table 3)。主な造血器腫瘍では骨髄異形成症候群、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫があり、固形がんでは大腸癌、肺癌、胃癌、乳癌、肝細胞癌が複数例認められた。

臨床経過による病型としてみると、急性 AIHA は 55 例であり、慢性 AIHA は 45 例であった。症例数、AIHA 発症時年齢、AIHA 病型、悪性腫瘍合併数(全悪性腫瘍群、造血器腫瘍群、固形がん群)に関して比較したが有意差は認められなかった。AIHA に対する標準的治療として prednisolone を投与された症例は 47 例あり、そのうち初回治療抵抗性を示したのが 8 例であった。8 例中 5 例で AIHA の同時期診断群に悪性腫瘍(造血器腫瘍 2 例、固形がん 3 例)を合併していた。悪性腫瘍の合併の男女差を解析すると、男性で造血器腫瘍の合併が有意に多かった(P=0.001)。

・悪性腫瘍の合併時期(Fig. 1)

AIHA 診断日を基準として悪性腫瘍がその前後で診断された時期を Fig. 1 に示した。全体では 67 がん種中 28 種(41.8%)、造血器腫瘍に限ると 41 がん種中 18 がん種(43.9%)、固形がんでは 26 がん種中 10 がん種(38.5%)が AIHA 診断の前後 6 か月間に診断されていた。全悪性腫瘍、造血器腫瘍、固形がんのすべてで AIHA 診断の前後 6 か月間に悪性腫瘍の診断が集中していることが明らかになった。悪性腫瘍診断の時期が AIHA 診断の前後 6 か月間の症例を同時期群と定義し、悪性腫瘍先行群、同時期群、AIHA 先行群に分類して比較検討すると、悪性腫瘍先行群が 21 例(造血器腫瘍 15 例、固形がん 6 例)、同時期診断群が 28 例(造血器腫瘍 18 例、固形がん 10 例)、AIHA 先行群が 18 例(造血器腫瘍 8 例、固形がん 10 例)あり、3 群間での悪性腫瘍診断数に明らかな有意差は認めなかった(Table 4)。

固形がん 26 がん種のうち詳細情報が取得可能だった 22 がん種(早期がん 9 がん種、進行がん 13 がん種、転移例 5 がん種)において、固形がんの合併時期(固形がん先行群 4 がん種、同時期診断群 8 がん種、AIHA 先行群 10 がん種)毎に、がんの進行度の割合を検討したが、統計学的な有意差は認められなかった。

・ AIHA 病型別の悪性腫瘍合併割合(Table 5)

全悪性腫瘍群、造血器腫瘍群、固形がん群で AIHA 病型別に合併割合を比較したところ、CAD 群では全症例で悪性腫瘍を合併していた。また、温式 AIHA 群との比較では CAD 群で固形がんの合併が有意に多い結果であった (P=0.019)。

【考察】

本研究の観察期間の中央値が 33 か月と比較的短期間であるにもかかわらず、全 AIHA100 例中 52 例(52.0%)に悪性腫瘍を合併していたことは、日本人が生涯でがん罹患する確率が 54.5%¹⁰⁾であることを鑑みると、AIHA 発症前後では悪性腫瘍を合併する可能性が極めて高いと考えられた。なお、AIHA 診断時に各種検査を受けることで悪性腫瘍が発見されやすいという可能性は否定できない。

AIHA は造血器腫瘍を合併しやすいことはよく知られており^{1),11),12)}、本研究でも悪性腫瘍合併 52 例中 39 例(75%)に造血器腫瘍を認めた。一方、AIHA と固形がんの関連に関する報告は少ない。Puthenparambil らは 52 例の AIHA を伴う固形がん症例を報告して¹³⁾、肺癌、腎細胞癌、大腸癌が多い傾向であるものの、合併するがん種は多岐にわたっていると報告している。本研究でも同様にがん種は多岐にわたっており、固形がんの合併率は 22.0%であったことから、固形がんの合併もまれではないと考えられた。合併するがん種の多様性から発がんの原因は臓器特異的なものでは説明できないと推測される。

最近、Kawamoto らにより AIHA 患者に合併した結腸直腸癌細胞に異所性に赤血球膜蛋白 band 3 が発現していることが報告された³⁾。がん細胞と赤血球の共通抗原として band 3 蛋白が関与している可能性を指摘しており、AIHA の発症メカニズムを考えるうえで興味深い症例である。一方、亀崎らは、特異的直接クームス試験の結果から IgG(+)C3(+)群、IgG(+)C3(-)群、IgG(-)C3(+)群を比較した場合、IgG(+)C3(+)群の AIHA の自己抗原は赤血球膜上の band 3 蛋白である可能性を指摘している¹⁾。我々の解析では IgG(+)C3(+)群と IgG(+)C3(-)群での全悪性腫瘍合併に有意差は認めなかったが、固形がん合併に関しては、IgG(+)C3(-)群の 48 例中 6 例(12.5%)の合併に対し、IgG(+)C3(+)群では 30 例中 7 例(23.3%)と約 2 倍の合併率を示しており(Table 5)、自己抗原が band3 と推測される IgG(+)C3(+)群のほうが固形がんを合併しやすい傾向にあった。

また、AIHA 先行の悪性腫瘍発生群では 13 例中 10 例(76.9%)に prednisolone や azathioprine、化学療法(fludarabine 単独療法、R-CHOP 療法)などによる AIHA に対する免疫抑制作用のある薬剤の治療歴があった。これら 10 症例における AIHA 診断から悪性腫瘍診断までの平均期間は 96.1±84.5 ヶ月、中央値 86.6 ヶ月(25%分位点 37.8 ヶ月、75%分位点 118.1 ヶ月)であり、免疫抑制剤治療から数年以上経過して悪性腫瘍が診断されていた。少なくとも一部の症例は、治療による二次発がんの可能性も考えられた。

CAD 群が他の病型に比べて固形がんの合併が有意に多かった一因として CAD の発症年齢が高い可能性も考えられたが、AIHA 診断時の平均年齢は温式 AIHA 群で 66 歳、CAD 群では 69 歳であり、両者間に有意差は認めなかった ($P = 0.863$)。Cao らは、子宮肉腫患者に合併した CAD 例を報告しており、免疫学的調節不全を示唆している¹²⁾。温式 AIHA の自己抗体の多くが IgG 抗体であるのに対して、CAD での自己抗体は IgM 抗体であること、また温式 AIHA の自己抗原が赤血球膜上の Rh 蛋白もしくは band 3 蛋白¹⁵⁾であるのに対して、CAD では I 糖鎖抗原¹⁴⁾であることなど、免疫学的な差異が悪性腫瘍の合併になんらかの影響を与えている可能性もある。がん細胞と赤血球との共通抗原に関する今後の研究の進展が待たれる。

【結語】

今回我々が行った解析から、AIHA 診断の前後 6 か月にはがん種を問わず悪性腫瘍が高頻度に合併することが明らかとなった。AIHA の日常診療においては、造血器腫瘍のみならず、固形がんの検索が必要と考えられる。

著者の COI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。なお、本研究とは直接の関係はないが、血液内科学教室として中外製薬(株) 武田薬品工業(株)、協和発酵キリン(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、 Bristol-Myers Squibb(株)、富山化学工業(株)、アステラス製薬(株)、MSD(株)、鳥居薬品(株)、小野薬品工業(株)、塩野義製薬(株)、(株)ツムラ、エーザイ(株)、日本新薬(株)、大日本住友製薬(株)、メビックス(株)、大塚製薬(株)から奨学寄附金を受領している。このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し、適正に管理されている。

【文献】

- 1) 亀崎豊実. 腫瘍随伴症候群としての自己免疫性溶血性貧血. 臨床血液. 2015; 56: 778-784.
- 2) Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017;177(2):208-220.
- 3) Kawamoto S, Kamesaki T, Masutani R, et al. Ectopic expression of band 3 anion transport protein in colorectal cancer revealed in an autoimmune hemolytic anemia patient. Hum Pathol. 2019; 83: 193-198.
- 4) 金倉謙, 亀崎豊実, 梶井英治, ほか. 自己免疫性溶血性貧血 診療の参照ガイド

- ド. (平成 28 年度改定版)(http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/07.pdf). Accessed 2018 November 21.
- 5) 亀崎豊実. 溶血性貧血の診断と治療. 臨床血液. 2015; 56: 1894-1902.
 - 6) 亀崎豊実. 自己免疫性溶血性疾患の診断と治療の進展. 臨床血液. 2017; 58 : 329-335.
 - 7) Barcelli 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: 2930-2936.
 - 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48,452-458.
 - 9) Steven H. Swerdlow, Elias Campo, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008; 10-13.
 - 10) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html). Accessed 2018 November 21.
 - 11) Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 177-181.
 - 12) Cao L, Kaiser P, Gustin D, Hoffman R, Feldman L. Cold agglutinin disease in a patient with uterine sarcoma. *Am J Med Sci*. 2000; 320: 352-354.
 - 13) Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010; 122: 229-236.
 - 14) 亀崎豊実. 自己免疫性溶血性貧血の分子病態. 臨床血液. 2015; 56: 846-854.

Table 1 Clinical characteristics of the subjects

<u>Number of patients (N)</u>	100		
<u>Sex(M/F)</u>	46/54		
<u>Median age (range) in years</u>	69 (25-91)		
<u>Laboratory data</u>	Mean \pm SD	Median(range)	
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	232.2 \pm 86.1	219.0	(170.8, 278.5)
Hb(g/dL)	7.5 \pm 2.3	7.2	(5.8, 8.7)
	≤ 6.0 (very severe)(N)	28	
	6.1-8.0(severe) (N)	33	
	8.1-10.0(moderate) (N)	27	
	>10.0 (mild) (N)	12	
Ht(%)	23.1 \pm 7.0	21.8	(18.5, 26.8)
MCV(fL)	102.9 \pm 15.5	101.0	(93.8, 111.3)
Ret($\times 10^4/\mu\text{L}$)	16.0 \pm 18.0	10.2	(5.3, 22.2)
Hpt(mg/dL)	36.2 \pm 55.3	2.5	(2.5, 58.7)
LD(U/L)	505.8 \pm 495.7	325.5	(233, 630.8)
ID-Bil(mg/dL)	1.1 \pm 1.1	0.8	(0.4, 1.4)
<u>AIHA type</u>			
Warm (N)	74		
IgG(+)C3(+) (N)	26		
IgG(+)C3(-) (N)	48		
CAD (N)	6		
Mixed (N)	4		
Not inspected (N)	16		

IgG: direct Coombs test for anti-IgG antibodies

C3: direct Coombs test for anti-C3b/C3d antibodies

Laboratory data is expressed as mean \pm standard deviation and median (25th percentile, 75th percentile).

Hpt: haptoglobin

Hpt was <5.0 in many cases and assumed to be 2.5 for calculations.

N: number of patients

Table 2 Frequencies of all malignancies, hematological malignancies, and solid cancers

	Without malignancies	With malignancies	
		No. of cases	Malignancy types
All malignancies, N(%)	48	52	67 [※]
Hematological malignancies, N(%)	61	39	41 [※]
Solid cancers, N(%)	78	22	26 [※]

※11 patients had multiple malignancies

Table 3 Malignancy types observes in the subjects

No. of malignancies		No. of malignancies	
<u>Hematological malignancies</u>	41	<u>Solid cancers</u>	26
• Myeloproliferative neoplasms	1	• Lung cancer	4
Chronic myelogenous leukemia	1	Adenocarcinoma* ^{2, #4}	3
• Acute myeloid leukemia ^{#3}	3	Squamous cell carcinoma	1
• Myelodysplastic syndromes* ³	8	• Colon cancer	5
• Mature B-cell neoplasms	21	Sigmoid colon cancer* ^{1, #5}	3
Chronic lymphocytic leukemia* ^{1, #4, #7}	3	Descending colon cancer ^{#6}	1
Diffuse large B-cell lymphoma* ^{2, #4, #2}	7	Rectal cancer ^{#2}	1
Follicular lymphoma	1	• Gastric cancer ^{#3, #6, #7}	3
Lymphoplasmacytic lymphoma	1	• Breast cancer	3
Intravascular large B-cell lymphoma	1	• Hepatocellular cancer* ^{1, #1}	3
MALT lymphoma	1	• Laryngeal carcinoma* ³	1
Plasma cell myeloma ^{#1}	7	• Pancreatic cell carcinoma	1
• Mature T-cell and NK-cell neoplasms	8	• Renal cell carcinoma* ⁴	1
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma* ^{3, #4}	7	• Prostate cancer ^{#5}	1
Peripheral T-cell lymphoma	1	• Cervical cancer	1
		• Malignant melanoma	1
		• Cheek squamous cell carcinoma* ²	1
		• Kaposi's sarcoma	1

Hematological malignancies classified according to the WHO classification⁶

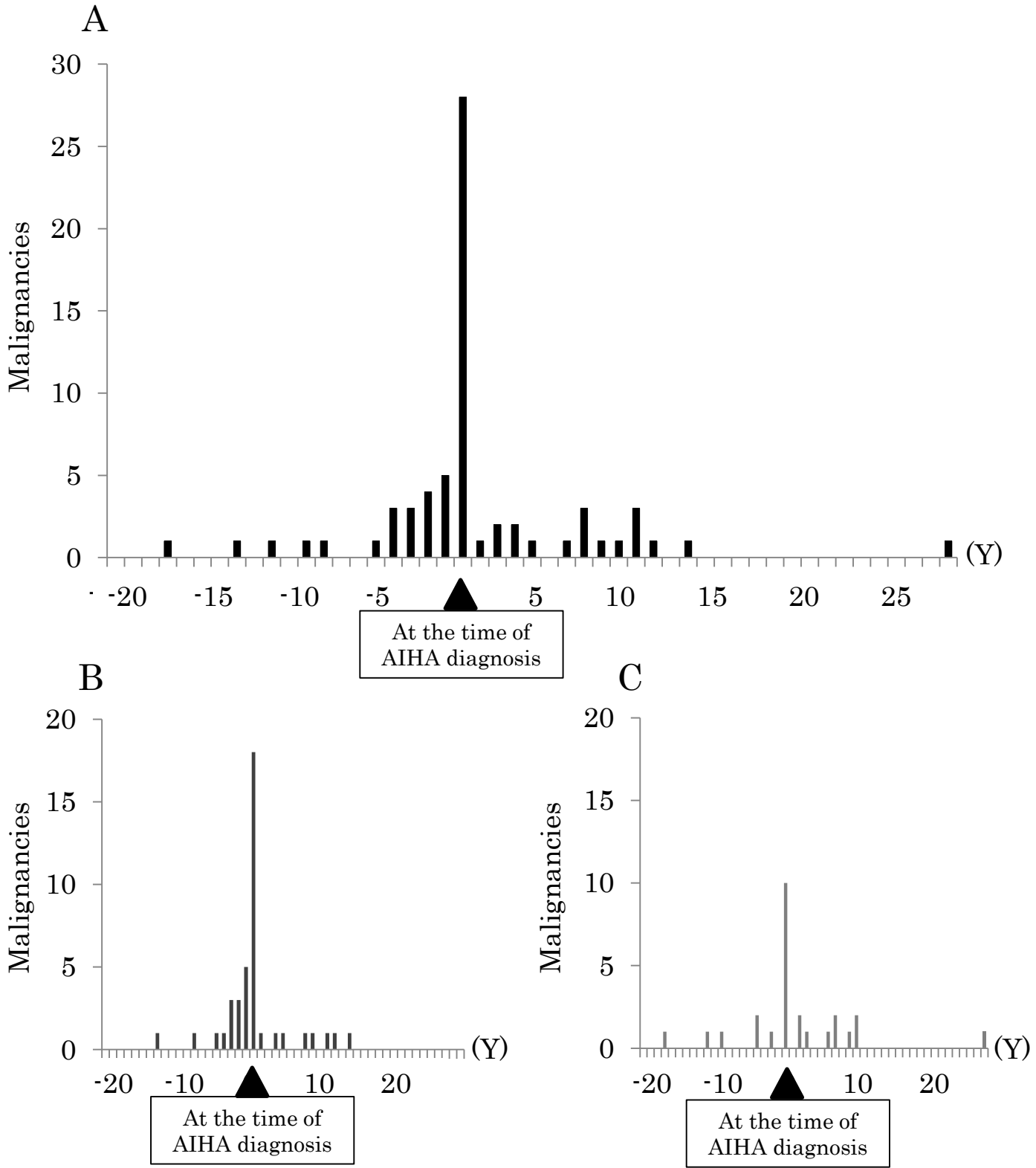
*Same number indicates the same patient

*1-4: triple malignancies

#Same number indicates the same patient

#1-7: double malignancies

Fig. 1 Timing of malignancy diagnosis relative to the timing of AIHA diagnosis



A : all malignancies, B : hematological malignancies, C : solid cancers

Table 4 Timing of malignancy diagnosis relative to the date of AIHA diagnosis

	Before AIHA diagnosis	Concurrent	After AIHA diagnosis	<i>P</i>
All malignancies	21	28	18	0.420
Hematological malignancies	15	18	8	0.218
Solid cancers	6	10	10	0.638

P-values of the 3-group comparison using the Fisher's exact test

Concurrent diagnoses were defined as malignancies diagnosed within 6 months before or after the AIHA diagnosis.

Table 5 Comparison of the number of patients with malignancies between warm AIHA, cold agglutinin disease (CAD), and mixed AIHA

	Warm AIHA		CAD	Mixed	<i>P</i>
	IgG(+)C3(+)	IgG(+)C3(-)			
All malignancies	12	23	6	2	0.088
Hematological malignancies	8	20	3	1	0.696
Solid cancers	6	6	4	1	0.019 [†]
No. of patients	26	48	6	4	

IgG: direct Coombs test for anti-IgG antibodies

C3: direct Coombs test for anti-C3b/C3d antibodies

†: $P < 0.05$

P-values from 4-group comparisons using the Fisher's exact test