

症 例

血小板輸血時にアナフィラキシー症状が出現し，抗 IgA2m (1) 抗体と抗 C9 抗体が陽性であった 1 例

藤井 伸治^{1,2)} 嶋田 英子³⁾ 池田 和真^{1,2)} 足羽 敦子¹⁾
竹中 克斗¹⁾ 品川 克至¹⁾ 石丸 文彦¹⁾ 平松 靖史^{1,2)}
角南 一貴^{1,2)} 石川 雅一⁴⁾ 平田 康司⁴⁾ 光永 滋樹³⁾
田所 憲治³⁾ 新谷 憲治¹⁾ 原田 実根¹⁾

¹⁾岡山大学第二内科

²⁾同輸血部

³⁾日本赤十字社中央センター

⁴⁾岡山県赤十字血液センター

(平成 11 年 8 月 2 日受付)

(平成 12 年 1 月 19 日受理)

A CASE OF ANAPHYLAXIS AFTER PLATELET CONCENTRATE TRANSFUSION WITH ANTI-IGA2M (1) AND C9 ANTIBODIES.

We describe our experience with a 51 year-old Japanese male with hypereosinophilic syndrome and granulocytic sarcoma in whom anaphylaxis had developed several times after transfusions of platelet concentrates. Electric charge of leukocyte-reduction filters or eosinophil counts in the peripheral blood did not show any relationship with anaphylaxis in this patient. Antibodies against IgA 2m (1) and C9 were identified by western blotting analysis, but deficiency of IgA2 subclasses or C9 was not detected. These antibodies remain to be studied in regard with transfusion-related anaphylaxis. Because the cause of anaphylaxis following platelet transfusion has not been elucidated in most instances, it should be studied in individual cases to prevent this adverse effect in patients requiring transfusions.

Key words : post transfusion anaphylaxis, anti-IgA antibody, anti-C9 antibody, leukocyte-reduction filter, hypereosinophilic syndrome

緒 言

輸血に伴う副作用のなかで発熱，じん麻疹，アナフィラキシーは非溶血性副作用として重要である。これらの中でアナフィラキシー以外は症状が軽く生命の危険も少ないため，原因の検討が十分でなく不明な点が多い。今回われわれは，好酸球増多症に続発した顆粒球肉腫に対する化学療法後に，血小板輸血に伴ってアナフィラキシー症状を繰り返す症例を経験したので，その原因検索の結

果とともに報告する。

症 例

患者：51 歳，男性。

既往歴：35 歳，肺炎。

輸血歴：なし。

アレルギー歴：なし。

薬物使用歴：なし。

現病歴：平成 2 年 11 月，勤務先の検診で好酸球増多症(白血球 37,000/ μ l，好酸球 50%)を指摘さ

れた。近医に入院して精査されるも原因を特定できず、特発性好酸球増多症候群と診断され、プレドニゾロンの内服治療が開始された。平成3年2月には好酸球数 10,000/ μ l 以下となったため退院し、以後、患者の判断で通院を中止していた。平成10年1月、味覚異常、嚥下困難、嘔声が出現し、MRI上、左頸静脈孔領域に腫瘍性病変を認めた。第IX, X, XI, XII脳神経症状を示す頸静脈孔症候群として当院脳外科へ紹介され、開頭生検によって顆粒球肉腫と診断された。脳浮腫、ならびに好酸球増多症を軽減する目的でデキサメタゾンの点滴治療が開始された後、化学療法を目的として当科に転科となった。

入院時現症：身長 168.5cm, 体重 51.5kg, 血圧 116/78mmHg, 脈拍整, 意識清明。嘔声(+)、表在リンパ節(-)、眼瞼結膜の貧血(-)、眼球結膜の黄疸(-)、胸部所見異常(-)、腹部は平坦で軟、肝を2横指、脾を3横指触知。神経学的所見：左脳神経(IX, X, XI, XII)麻痺のため咽頭反射の消失、左胸鎖乳突筋と左僧帽筋の萎縮、及

び舌の左半分の萎縮と左側へ偏位を認めた。

入院時検査所見：末梢血、骨髄ともに、好酸性骨髄球から好酸性桿状核球の各段階の好酸球の増加を認めたが、芽球の増加はなく、染色体も 46,XY と正常核型であり、特発性好酸球多症と診断した。生化学検査所見では血清 IgM の軽度上昇を認めたが、IgG, IgA の欠損は認めなかった(Table 1)。

入院後経過：平成10年4月より急性骨髄性白血病に準じて計5コースの化学療法を行った。各コース後の骨髄抑制に対して、赤血球製剤(RC-MAP)2単位を計30回、濃厚血小板(PC)10単位を計24回投与した(Fig. 1)。これらすべての製剤には放射線照射が施行されていた。またこの間、好酸球の増加を抑制する目的でプレドニゾロン 5mg~20mg/day の投与も継続されていた。RC-MAP の輸血時には前投薬を用いなくても全く副作用の出現は見られなかったが、PC輸血時には計9回の非溶血性副作用を認めた(Table 2)。そのうち2回は皮疹の出現のみであったが、7回は呼吸困難と血液酸素飽和度の低下を呈する重篤

Table 1 Laboratory findings of March 1998, when granulocytic sarcoma developed in the patient

Peripheral blood			Bone marrow		
CBC		BUN	24.1 mg/dl	NCC	13.3 × 10 ⁴ / μ l
WBC	10,700 / μ l	Cr	0.7 mg/dl	Ebl	26 %
Stab	1 %	UA	6.4 mg/dl	Mybl	0.8 %
Seg	48 %	Na	141 mmol/l	Pro	6.6 %
Lym	31 %	K	4.9 mmol/l	Myelo	3.6 %
Mo	4 %	Cl	100 mmol/l	Meta	5.4 %
Ba	1 %	Ca	8.6 mmol/l	Stab	12.4 %
Eo	14 %	CRP	0.2 mg/dl	Seg	8.4 %
RBC	396 × 10 ⁴ / μ l	IgG	1,351 mg/dl	Eosino	25 %
Hb	13.0 g/dl	IgA	211.7 mg/dl	Eo-My	3.6 %
PLT	13.8 × 10 ⁴ / μ l	IgM	322.8 mg/dl	Eo-Mt	6.0 %
Chemistry		IgE	4.7 U	Eo-St	4.8 %
TP	7.12 g/dl			Eo-Seg	10.6 %
Alb	4.15 g/dl			Baso	0.4 %
AST	5 IU/l			Mono	1.2 %
ALT	10 IU/l			Lym	9.4 %
ALP	95 IU/l			Plasma	0.2 %
-GTP	21 IU/l			Macrophage	0.4 %
CHE	78 IU/l			Chromosome	46, XY
LDH	361 IU/l				
T-Bil	1.3 mg/dl				
T-Cho	195 mg/dl				

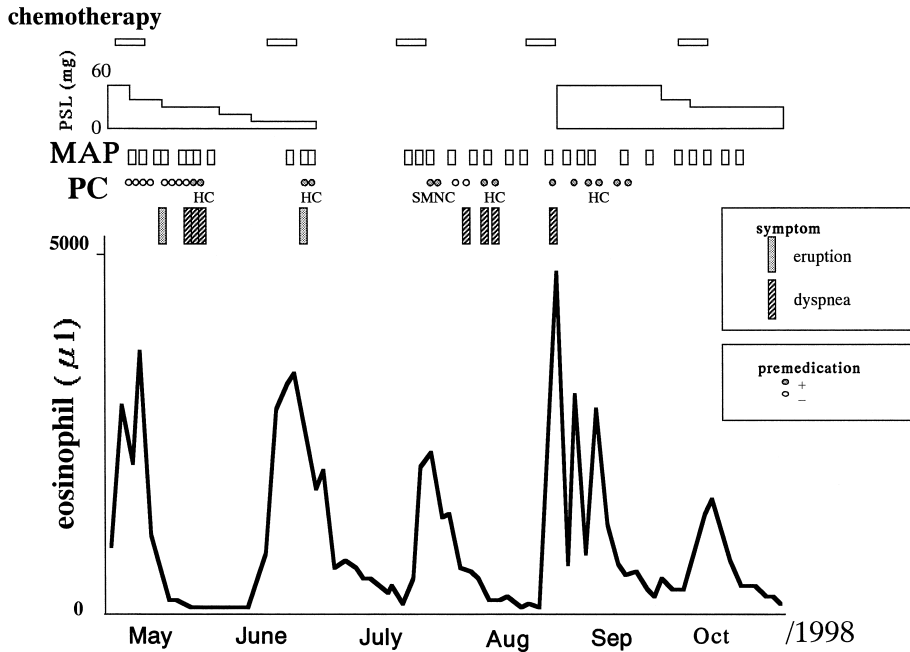


Fig. 1 Clinical course of the patient.

Platelet transfusion with premedication (stripped circle) or without premedication (open circle) MAP transfusion (open square) and associated eruption (stippled column) or dyspnea (hatched column) are indicated. Incidence of side effects did not correlate with eosinophil counts.

PSL : Prednisolone, HC : Hydrocortisone, SMNC : Stronger Neo-Minophagen C

なものであった。呼吸困難はPC10単位製剤の輸注開始から約10分(約30ml輸注時)で突然始まり動脈血酸素飽和度が70%台まで低下、聴診上両肺にび慢性の乾性ラ音を聴取した。いずれもヒドロコチルゾン300mgの追加投与により約10分で症状は軽快し、輸血を再開してもその後は問題なく終了した。発熱、血圧低下は認めず、輸血後も溶血所見は認めなかった。輸血後の血小板数については、重症感染症を伴わない時には十分な増加が見られた(Table 2)。また胸部X線上に輸血関連急性肺障害(Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI)を疑わせる両側肺水腫の出現は認めなかった。前投薬はTable 2に示すように、明らかに副作用予防に効果的と思われるものはなかったが、副作用を起こさなかった計15回のPC輸血のうち、前投薬なしは7回で、グリチルリチン酸製剤(強力ネオミノファーゲンC)の前投与は

2回、ヒドロコチルゾンは6回行われた。また白血球除去フィルターは3社のものを使用した。副作用はいずれの製品を用いた時にも発生した(Table 2)。その後の血小板輸血にはヒドロコチルゾンの同時投与を行うことにより副作用の出現が見られなくなったので、洗浄血小板は使用しなかった。

アナフィラキシーに関する検索：輸血に伴うアナフィラキシーの少なくとも一部は血漿蛋白に対する抗体に起因するとされているので¹⁾、平成10年5月22日の副作用発症後の患者血漿を用いてIgAを含む計9種類の血漿蛋白質の定量を行ったところ、いずれも欠損を認めなかったが抗血漿蛋白質抗体が陽性であった。この抗血漿蛋白質抗体の同定のため、平成10年5月26日の血清を用いてenzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法でIgG抗体検出系スクリーニングを行ったと

Table 2 Platelet transfusion. Date, type of leukocyte reduction filter, premedication, symptoms and platelet counts before and after platelet transfusion are indicated

No	Date	WBC-reduction filter	Premedication	Symptom	before		after	
					Plt($10^4/\mu\text{l}$)	Plt($10^4/\mu\text{l}$)	Plt($10^4/\mu\text{l}$)	Plt($10^4/\mu\text{l}$)
1	5/7	Pall	(-)	(-)	5/6	3.8	5/8	2.7
2	5/8	Pall	(-)	(-)	5/8	2.7	5/9	2.3
3	5/9	Pall	(-)	(-)	5/9	2.3		
4	5/10	Pall	(-)	(-)			5/11	3.7
5	5/12	Pall	(-)	eruption	5/11	3.7	5/13	2.7
6	5/13	Pall	(-)	(-)	5/13	2.7	5/14	1.8
7	5/14	Pall	(-)	(-)	5/14	1.8	5/15	2.0
8	5/15	Pall	(-)	dyspnea	5/15	2.0		
9	5/16	Pall	HC100mg	dyspnea				
10	5/17	Sepacell	HC100mg	dyspnea			5/18	2.9
11	6/21	Sepacell	HC300mg	eruption	6/19	4.2		
12	6/22	Terumo	HC100mg	(-)	6/22	2.9	6/24	3.7
13	7/20	Terumo	SMNC20mI	(-)	7/20	1.9	7/21	3.4
14	7/22	Terumo	SMNC20mI	(-)	7/21	3.4	7/23	2.9
15	7/24	Terumo	(-)	(-)	7/23	2.9	7/25	3.8
16	7/27	Terumo	(-)	dyspnea	7/27	2.5	7/29	2.8
17	7/30	Terumo	HC100mg	dyspnea	7/29	2.8	7/31	3.4
18	8/2	Terumo	HC100mg	dyspnea	8/1	2.2	8/3	4.4
19	8/26	Terumo	HC300mg	dyspnea	8/26	3.1	8/28	4.2
20	8/31	Terumo	HC300mg	(-)	8/31	1.8	9/2	2.0
21	9/4	Terumo	HC300mg	(-)	9/2	2.0	9/4	2.6
22	9/6	Terumo	HC300mg	(-)	9/4	2.6	9/7	3.6
23	9/9	Terumo	HC300mg	(-)	9/9	2.7	9/11	3.1
24	9/12	Terumo	HC300mg	(-)	9/12	3.2	9/13	5.5

ころ¹⁾, 抗 IgA 抗体と抗 C9 抗体が陽性であり, 補体 C4, トランスフェリン, $\alpha 1$ アンチトリプシン, $\alpha 1$ アシッドグリコプロテイン, HS-グリコプロテイン, ハプトグロビンに対する抗体はいずれも陰性であった. 抗 IgA 抗体と抗 C9 抗体の確認のため下記の要領でウエスタンブロット法を行った. まず, IgA 抗原としてプールヒト血漿由来精製 IgA, ミエローマ IgA1, IgA2m(1), IgA2m(2) を, C9 抗原としてプールヒト血漿由来精製 C9 を SDS-PAGE で分離後, PVDF 膜に転写し, 患者血清を反応させ, HPR 標識抗ヒト IgG 抗体, および ECL 反応を用いて抗体を検出した¹⁾. これにより IgA のアロタイプである IgA2m(1) と補体 C9 に対する抗体が確認された (Fig. 2). Lane 3 IgA 2m(1) に対する抗体) に見られる 3 本のバンドは分子量の小さい順にモノマー, ダイマー, ポリマーを検出している. これらの抗体は, 副作用の出現

した 5 月 16 日に輸血した濃厚血小板製剤からは検出されなかった. 患者の IgA サブクラスの欠損の有無についても, 過去に輸血歴のない平成 10 年 4 月 27 日の検体を用いて, 一元免疫拡散法 (Binding site 社, Human IgA Subclasses NL Radial Immunodiffusion Kit) で検討したが, IgA1: 158.2mg/dl (正常値 67.0~377.0mg/dl), IgA2: 58.2mg/dl (正常値 5.5~95.9mg/dl) といずれの欠損も認められなかった. そこで患者 IgA2 アロタイプを PCR-RFLP 法を用いて解析したところ²⁾, IgA2m(1)/IgA2m(2) のヘテロであった. タンパクレベル, mRNA レベルでの解析は, 検体およびアロタイプ特異抗体がなく不可能であった. 本症例では抗 HLA 抗体, 抗血小板抗体はいずれも陰性であり, エチレンオキサイド, ラテックスに対する特異的 IgE 抗体は陰性であった. また, 血清中総 IgE 濃度も正常範囲であった.

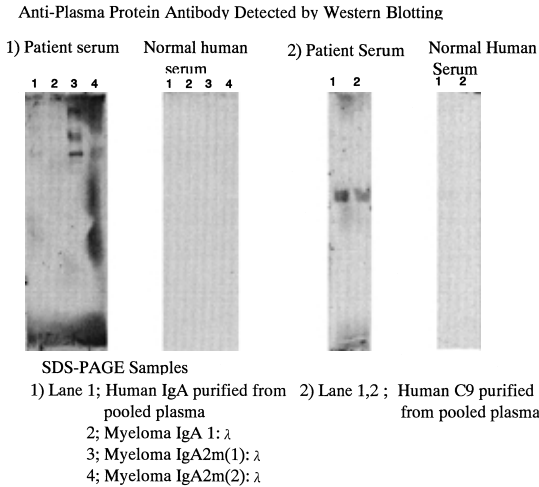


Fig. 2 Anti plasma protein antibody detected by Western blotting.

The patient's serum was evaluated for antibodies against human IgA (1) and C9 (2). Purified plasma protein fractions were electrophoresed, transferred to membrane and blotted with the patient's serum or normal human serum. Anti-IgA2m (1): λ (lane 3) and anti-C9 antibodies were detected in the patient's serum.

考 察

本症例におけるアナフィラキシーの原因として、①抗血漿蛋白質抗体②白血球除去フィルター③好酸球増多症などの関与などが考えられる。検討の結果、患者血中に抗 IgA 抗体と抗 C9 抗体が検出され、これらの抗体が本症例における非溶血性副作用発生の原因である可能性が示唆された。一般に、患者血中の血漿蛋白質に対する既存抗体は、輸血に際して投与製剤中の該当蛋白と反応することにより、非溶血性副作用を惹起する可能性がある³⁾⁵⁾。しかしながら、現時点では、原因抗原となる血漿蛋白質についての知見は限られたものであり、IgA¹⁾³⁾⁸⁾⁻⁸⁾、C4⁹⁾⁻¹¹⁾の報告があるのみで、原因の特定されない症例がほとんどである。抗 IgA 抗体に関しては、少数の抗アロ抗体による副作用の報告があるものの¹⁾³⁾⁷⁾、そのほとんどは IgA 欠損の受血者における副作用発生の報告である³⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾。本症例は、IgA のクラスおよびサブクラスの欠損は否定された。また抗 IgA2m(1)

抗体が検出されたが、アナフィラキシーとの関係は不明である。IgA2 についてはゲノタイプが IgA2m(1)/IgA2m(2) のヘテロであることから、IgA2m(1) が蛋白レベル、mRNA レベルでは発現していない可能性が残る。

また、C9 についても欠損がみられないことから、今回検出された抗 C9 抗体がアロ抗体としてアナフィラキシーに關与した可能性がある。C9 の多型性や欠損については報告がないが、cDNA レベルにおけるサザンブロットでの解析で、多型性を持つ部位の存在が示唆されている¹²⁾。今後、非溶血性副作用の発生機序解明のためには、これらの抗体の存在と副作用発生の關連性について更に検討する必要がある。また、IgE クラス抗体についても検討が必要と思われる。

白血球除去フィルターによる副作用では、陰性荷電フィルター通過後の血漿プレカリクレインの減少とブラジキニン増加が誘因であるとの報告¹³⁾⁻¹⁷⁾があり、特に ACE 阻害薬内服者に起こりやすいという報告がある。しかし、その場合の症状は血圧低下であるが、本例では皮疹や呼吸器症状があり、また陰性荷電以外のフィルターでもアナフィラキシーが起こっていることから、その可能性は否定的である。

好酸球増多症との關連については過去に報告例はない。しかし好酸球増多症の約 40% に血清 IgE 値の上昇を認めることや、好酸球の走化因子がアナフィラキシーを起こしうることも何らかの免疫反応の異常が關与した可能性は考えられる³⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾。本例では血清 IgE 値は正常であり、ラテックス、エチレンオキサイドに対する特異的 IgE 抗体は陰性であった。また好酸球数と症状発現には直接的な關係は認めなかった (Fig. 1)。

抗血漿蛋白質抗体や白血球除去フィルターが血小板輸血後アナフィラキシーの原因となることが報告されているが、未だ明らかにされていない部分も多い。本患者に関しては、IgA、C9 に対するアロ抗体、あるいは IgE クラス抗体の關与が疑われる。結果的に原因不明とされることの多い血小板輸血後アナフィラキシーについては個々の症例の詳細な検討とともに、それらの蓄積が必要である

と考えられる。

文 献

- 1) 嶋田英子, 平野昌子, 鈴木雅治, 高梨美乃子, 中島一格, 田所憲治, 十字猛夫: 非溶血性輸血副作用惹起患者より検出された同種抗 IgA 抗体について. 日輸血会誌, 42(3): 96-102, 1996.
- 2) Takata S, Yamamoto Y, Ishizu: IgA2 genotyping by polymerase chain reaction (PCR) using allele-specific amplification primers. Acta Med Okayama, 50(1): 1-9, 1996.
- 3) Eleftherios CV, Alvaro AP: Allergic and Anaphylactic Reactions, Mark AP, Transfusion Reactions, A ABB Press, Bethesda, Maryland, 81-123, 1996.
- 4) Arvil WB, Hugh AS, Rebecca HB: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. N Engl J Med, 314(9): 560-4, 1986.
- 5) 鈴木雅治, 嶋田英子, 徳永勝士, 内川 誠, 中島一格, 高橋雅彦, 栗原勝彦, 宮作麻子, 田所憲治, 十字猛夫: 非溶血性輸血副作用症例における抗血漿蛋白質抗体の検出. 日本血液事業会会誌 17: 142, 1994. 第18回日本血液事業会総会抄録集 P68.
- 6) Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Rober E: IgA anaphylactic transfusion reactions. Transfusion Medicine Review, IX(1): 1-8, 1995.
- 7) Strauss RA, Gloster ES, Shanfiels MS, Kittinger SD, Morgan BB: Anaphylactic transfusion reaction associated with a possible anti-A2m(1). Clin. Lab. Haematol, 5(4): 371-377, 1983.
- 8) 田村 操, 酒井隆信, 深田謙二, 松下喜八郎, 清水博之, 前田義章: 抗 IgA 抗体による輸血副作用の1症例. 日輸血会誌, 38(3): 452-457, 1990.
- 9) Lambin P, Pennec P, Le Y, Hauptman G, Desaint O, Habibi B Salmon Ch: Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antidody of anti-Rodgers specificity. Vox Sang, 47(3): 242-249, 1984.
- 10) Westhoff CM, Siphed BD, Wylie DE, Toalson LD: Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelet to a patient with anti-Ch. Transfusion, 32(6): 576-579, 1992.
- 11) Inaba S, Okouchi K, Fukuda K, Kinoshita S, Maeda Y, Yoshinari M: The occurrence of precipitating antibodies in transfused Japanese patients with hereditary ninth component of complement deficiency and frequency of C9 deficiency. Transfusion, 27(6): 475-477, 1987.
- 12) Wurzner R, Witzel-Schlomp K, Tokunaga K, Fernie BA, Orren A: Reference typing reporter for complement components C6, C7 and C9 including mutations leading to deficiencies. Expl Clinical Immunogenet, 15: 268-285, 1998.
- 13) Sano H, Koga Y, Hamasaki K, Furuyama H, Itami N: Anaphylaxis associated with white-cell reduction filter. Lancet, 13; 347(9007): 1053, 1996.
- 14) 魚嶋伸彦, 赤萩照章, 林 英夫, 小林 裕, 近藤元治: 白血球除去フィルターを用いた血小板輸血時にアナフィラキシー症状を呈した骨髓異形成症候群. 臨床血液, 38(8): 614-616, 1998.
- 15) Takahashi TA, Abe H, Hosoda M, Nakai K, Sekiguchi S: Bradykinin generation during filtration of platelet concentrates with a white cell-reduction filter. Transfusion, 35(11): 967-970, 1995.
- 16) Shiba M, Tadokoro K, Sawanobori M, Nakajima K, Suzuki K, Jul Y: Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who recieved filtered platelets. Transfusion, 37(5): 457-462, 1997.
- 17) Fried MR, Eastlund T, Christi B, Mullin GT, Key NS: Hypotensive reactions to white cell-reduced plasma in a patient undergoing angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Transfusion, 36(10): 900-903, 1996.
- 18) Weller PF, Buble GJ: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood, 15; 83(10): 2759-2779, 1994.
- 19) Rothenberg ME: Eosinophilia. N Engl J Med, 28; 338(22): 1592-1600, 1998.