

症 例

抗 Jk^b+E 抗体により発症した遅発性溶血性輸血副作用の 1 例

山根 和恵¹⁾ 森尾 有孝¹⁾ 佐々木正照¹⁾ 渡辺 直樹^{1,2)}

札幌医科大学医学部

¹⁾ 附属病院検査部

²⁾ 臨床検査医学講座

(平成 13 年 1 月 4 日受付)

(平成 13 年 4 月 26 日受理)

A CASE OF DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION CAUSED BY ANTI-JK^b+E ANTIBODY

Kazue Yamane¹⁾, Aritaka Morio¹⁾, Masateru Sasaki¹⁾ and Naoki Watanabe^{1,2)}

Sapporo Medical University, School of Medicine

¹⁾ Division of Laboratory Diagnosis

²⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine

We report a case of delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) in which the presence of anti-Jk^b antibodies (abs) in a pretransfusion specimen was confirmed by retrospective investigation.

The patient, a 55-year-old woman, received 3,000 ml of concentrated red blood cells (CRC) during repeat mitral valve replacement surgery. Anti-Jk^b+E abs were detected by an indirect antiglobulin test using polyethylene glycol (PEG-IAT) 7 days after transfusion. The patient received two transfusions of 400 ml of CRC with Jk^b, E- antigen negative blood which was transfused for treatment of anemia. However, laboratory findings consistent with hemolysis were observed 17 days after the operation, and anti-Jk^b+E abs were identified from an elute of the patient's red cells with a direct antiglobulin positive test result. No special treatment was administered, however, and after 6 days, these findings disappeared entirely. The patient received compatible blood during a repeat operation, and there was no evidence of clinical hemolysis.

Anti-Jk^b abs were detected in this patient's preoperation sample by retrospective investigation using the Capture R Ready Screen (CRRS). Our case highlights the limitations of PEG-IAT. Therefore, it is considered that pretransfusion testing should be performed in combination with plural methods, especially for patients with a history of transfusion and pregnancy.

Key words : delayed hemolytic transfusion reaction, compatibility testing, anti-Jk^b+E antibody, polyethylene glycol, Capture R Ready Screen

1. はじめに

遅発性溶血性輸血副作用 (delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR) は、輸血療法において回避できないリスクの 1 つであり、受血者の約 0.05%、輸血単位数では約 12,000 単位あたり 1 回

の頻度で発症する¹⁾。また、その原因は、抗体が消失したり検出感度レベル以下の患者が再度輸血を受けると、抗原刺激で抗体価が上昇し、結果として不適合輸血となるためと考えられている。

今回、我々は、retrospective な解析で、輸血前

Table 1 Antibody screening and direct antiglobulin test

Screening O cell	Antigen		5/19		6/2		6/8	
	E	Jk ^b	Saline	PEG-IAT	Saline	PEG-IAT	Saline	PEG-IAT
No. 1	neg.	neg.	0	0	0	0	0	0
No. 2	pos.	pos.	0	0	0	2+	0	3+
No. 3	neg.	pos.	0	0	0	2+	0	3+
No. 4	neg.	pos.	0	0	0	2+	0	3+
Auto control			0	0	0	1+	0	1+
DAT			0		1+		1+	

Saline: Saline test PEG-IAT: Indirect antiglobulin test using polyethylene glycol neg.: Negative pos.: Positive
0: Negative DAT: Direct antiglobulin test

血清中に抗 Jk^b 抗体の存在を確認し得た DHTR の症例を経験したので報告する。

2. 症 例

55歳,女性.妊娠・出産歴は2回.大動脈弁再置換術のため入院.1982年に大動脈弁と僧帽弁置換術,1986年に僧帽弁再置換術を受けた.同手術時に輸血されているが,量および回数は不明である.血液型は,B,CCDee,Jk(a+b-),kk,Ms,Fy(a+b-),Le(a-b+),P1(-),Di(a+)で,生理食塩水法,プロメリン(Gamma,Houston,TX)1段法,ポリエチレングリコール(和光純薬,大阪)添加間接抗グロブリン法(PEG-IAT)による抗体スクリーニング²⁾は陰性であった.

2000年5月23日,大動脈弁再置換術時にPEG-IATで適合と判定したMAP加赤血球30単位と,FFP20単位,濃厚血小板20単位(ともに200ml採血由来を1単位に換算)の輸血を受けた.MAP加赤血球の抗原性は,Jk^b+,E+血18単位,Jk^b+,E-血6単位,Jk^b-,E+血2単位,Jk^b-,E-血2単位,不明2単位であった.

同年6月2日,貧血改善のための輸血時に,交差適合試験で抗 Jk^b+E 抗体が検出された.直接抗グロブリン試験(DAT)は,抗 IgG で陽性を示し,抗補体では陰性であった(表1).

DT 解離液(国際インダストリー,大阪)による血球解離液からも,血清中と同じ抗 Jk^b+E 抗体が検出された.抗血清(Central Laboratory Blood Transfusion,Amsterdam,Netherlands)を用いて IgG サブクラスを解析したところ,血清では抗 Jk^b

が1と3,抗 E が3に,解離液では1と3に陽性を示した.また,フローサイトメトリーで解析した DAT 陽性赤血球の割合は21.8%であった.しかし,総ビリルビン値3.2mg/dl,間接ビリルビン値2.0mg/dl,Hp 値44mg/dl以外に,特に溶血を示す検査所見はみられなかった.

そのため,対応抗原陰性血を2単位輸血した.さらに,6月8日,2単位の適合血を輸血したところ,翌日,AST 値3,050 IU/L,ALT 値2,550 IU/L,LDH 値5,130 IU/L(isozyme 5 が44.1%),血清 K 値5.2mEq/l および Hp 値30mg/dl 以下などの溶血所見が出現した(図1).DAT は1+であったが,陽性赤血球の割合は10.8%と6月2日の21.8%に比べ減少していた.また,総ビリルビンと間接ビリルビン値は,それぞれ2.5および1.7mg/dl と低下傾向を示していた.その後,これらの異常検査所見は手術前値に復し,6月20日には DAT も陰性となった.同6月22日,再々手術時に対応抗原陰性血20単位を輸血したが,その後の追跡でも溶血所見はみられなかった.

3. 輸血前血清中の抗体に関する retrospective な解析

6月2日および6月8日に輸血したMAP加赤血球の抗原性を再確認したが Jk^b および E の両抗原は陰性で,DHTR の原因である可能性は否定された(表2).

そこで,抗体の推移を retrospective に Capture R ready Screen(CRRS:Immucor,Norcross,GA)で解析したところ,手術前(5月19日)の患

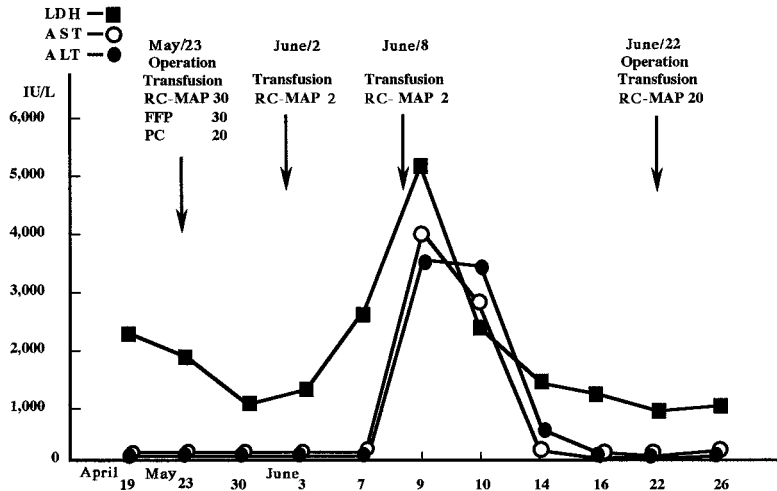


Fig. 1 Clinical course

RC-MAP : Red cell concentrate with stored medium containing mannitol, adenine and phosphate

PC : Platelet concentrate

FFP : Fresh frozen plasma

Table 2 Retesting for compatibility

(2000.6.2)

Transfused blood			Test method	
Donor No.	E antigen	Jk ^b antigen	Saline	PEG-IAT
02-0427-7538	neg.	neg.	0	0

(2000.6.8)

02-0227-6702	neg.	neg.	0	0
--------------	------	------	---	---

neg: Negative 0: Negative Saline: Saline test PEG-IAT: Indirect antiglobulin test using polyethylene glycol

者血清中に、すでに抗 Jk^b 抗体が存在していた(表 3)。

4. 考 察

本症例は、手術後 9 日目の交差適合試験時に抗 Jk^b+E 抗体を検出したため、対応抗原陰性血の輸血が行われた。この時点での抗体価のスコア³⁾は、抗 Jk^b 64、抗 E 26 で、DAT 1+ であった。保存しておいた 7 日目の血清では、それぞれ 51、21 であり、抗体価の軽度上昇がみられたが、溶血所見がないため遅発性血清学的輸血副作用 (delayed serologic transfusion reaction : DSTR)³⁾と判断してい

た。17 日目に DHTR が起こった後も、新たな抗体は検出されず、さらに再々手術時に Jk^b と E 抗原陰性血を輸血しているが溶血所見はみられないことから、手術時に輸血された不適合赤血球が破壊されたものと考えられた。

DHTR は、輸血後 3 日から 14 日目位に発症することが多く⁵⁾、Shahian ら⁶⁾は、抗 Jk^b 抗体が原因で術後 6 日目にビリルビン値の上昇を来し、14 日目に溶血症状を呈した心臓手術症例を報告している。また、竹内ら⁷⁾も、術後 14 日目に抗 Jk^b 抗体が原因となって重篤な DHTR を発症した心

Table 3 Changes in antibody titers in PEG-IAT and reactivity of CRRS

Day Date	Pre. OP 5/19	7 day 5/30	8 day 6/1	12 day 6/5	14 day 6/7	15 day 6/9	17 day 6/10	18 day 6/11	30 day 6/20
PEG-IAT									
Anti-Jk ^b	0	51	64	67	69	78	78	78	94
Anti-E	0	21	26	28	37	45	43	38	46
CRRS									
Anti-Jk ^b	4+	4+	4+	NT	NT	4+	4+	NT	4+
Anti-E	0	4+	4+	NT	NT	4+	4+	NT	4+

PEG-IAT: Indirect antiglobulin test using polyethylene glycol CRRS: Capture R Ready Screen OP: Operation
Titer: Score by AABB Technical Manual NT: Not tested

臓手術症例を経験している。

本症例においても, DHTR 発症までに輸血後 17 日間の時間的ギャップがあるが, その原因として心臓手術時に使用されたハプトグロビンの影響も否定できない。なお, 本症例でみられた LDH の持続的高値は, isozyme の 1 と 2 が有意であることから, 原疾患による心筋障害あるいは人工弁装着に伴う赤血球の機械的な破砕が原因と考えられる。

本症例では, CRRS を用いた retrospective な解析で, 輸血前の患者血清中に抗 Jk^b 抗体が検出された。我々が日常検査に用いている PEG-IAT は, 抗ヒト IgG 抗体を使用しているため IgM 抗体は検出できない⁸⁾ものの, 溶血性輸血副作用の主な原因である IgG 抗体⁹⁾の検出に有用な方法¹⁰⁾¹¹⁾として, 汎用されている。Pineda ら¹²⁾も PEG-IAT の採用で, DST¹³⁾ および DHTR の発生頻度が減少したことを報告している。しかし, 本症例では抗 Jk^b 抗体を検出できず, 結果として DHTR の発症をみた。これまでも, 各種の抗体スクリーニング法や交差適合試験を組み合わせると, 冷式を含めた抗体の検出率が向上する⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾ことが知られているが, PEG-IAT および単一の検査法の限界を示唆する結果であった。

Voak¹⁵⁾も PEG-IAT を含めた各種試験管法に比べ, CRRS がより高感度な方法であることを報告しているが, その理由についてはいまだ不明な点が多く, 今後の検討課題である。

近年, 原理の異なる検査法が開発されており,

妊娠歴や輸血歴など免疫感作があった症例では, これらを組み合わせて検出率の向上を図ることが必要と考えられた。

参考文献

- 1) 吉田久博, 伊藤和彦, 吉田弥太郎: 抗 Jk^b 抗体による遅延型溶血性輸血副作用, 日輸血会誌, 29: 607-611, 1984.
- 2) 社団法人日本臨床衛生検査技師会: 不規則同種抗体検査, 輸血検査の実際(富田忠夫, 他編), 改訂第 1 版, 東京: 近代出版, 1996. 56-99.
- 3) Vengelen-tyler V., ed.: Technical Manual 13th ed., Bethesda: American Association of Blood Banks, 1999, 637-647.
- 4) Ness PM., Shirey RS., Thoman SK., Buck SA.: The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reaction: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. Transfusion, 30: 688-693, 1990.
- 5) Popovsky MA.: Immune-mediated transfusion reaction, Immune destruction of red blood cells (Nance ST. ed.) 201-225, Virginia, American Association of Blood Banks, 1989.
- 6) Shahian DM., Weiner NJ., Kurtz SR.: Anti-Jk^b: delayed hemolytic transfusion reaction after coronary bypass surgery. Panminerva, Med 37: 95-97, 1995.
- 7) Takeuchi K, Suzuki S, Koyama K, Hatanaka R, Marita K, Odagiri S, Fukui K, Takashima K, Koie H: Delayed hemolytic transfusion reaction with anti-Jk^b erythrocyte antibody after open heart surgery. Throac Cardiovasc Surg, 41: 104-106, 1993.
- 8) 大久保進, 宮本厚子, 石田萌子, 安永幸二郎: 抗グロブリン試験 Polyethylene glycol (PEG) 法の基礎的検討と抗赤血球自己抗体保有患者における

- 臨床的意義, 日本輸血学会誌, 40 : 427-433, 1994.
- 9) Garratty G. : Clinical significance of antibodies reacting optimally at 37 C, Clinically significant & insignificant antibodies (Butch S. ed), 29-49, Washington DC, American Association of Blood Banks, 1979.
 - 10) Slater JL., Grisworld DJ., Wojtyniak LS., Reising MJ. : Evaluation of the polyethylene glycol-indirect antiglobulin test for routine compatibility testing. *Transfusion*, 29 : 686-688, 1989.
 - 11) De Mam AJ., Overbeeke MA. : Evaluation of the polyethylene glycol antiglobulin test for detection of red blood cell antibodies. *Vox Sang*, 58 : 207-210, 1990.
 - 12) Pineda AA., Vanvakas EC., Gorden LD., Winters JL., Moore SB : Trend in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion*, 39 : 1097-1103, 1999.
 - 13) 田村 真, 松田仁志 : "安全な輸血"のための輸血検査の精度管理(輸血検査のすべて), *Medical Technology*, 11 (7) : 698-708, 1983.
 - 14) Issitt PD : Antibodies reactive at 30 centigrade, room temperature, and below, Clinical significance of antibodies reacting optimally at 37 C, Clinically significant & insignificant antibodies (Butch S. ed), 13-28, Washington DC, American Association of Blood Banks, 1979.
 - 15) Voak D : The status of new methods for the detection of red cell agglutination. *Transfusion*, 39 : 1037-1040, 1999.
-