

原 著

抗 IgA 抗体保有者の抗体価測定の意義と輸血上の対応

安村 敏¹⁾ 樋口 清博²⁾ 多葉田祥代¹⁾ 道野 淳子¹⁾
西野 主真¹⁾ 三崎 拓郎¹⁾ 北島 勲¹⁾ 渡邊 明治²⁾
塩原 康司³⁾ 平井 肇³⁾ 西野 治身³⁾ 鍛冶 友昭³⁾

¹⁾富山医科薬科大学附属病院輸血・細胞治療部

²⁾富山医科薬科大学第三内科

³⁾富山県赤十字血液センター

(平成 15 年 3 月 18 日受付)

(平成 15 年 7 月 23 日受理)

BLOOD TRANSFUSION FOR PATIENTS WITH ANTI-IGA ANTIBODY EFFECTIVENESS OF WASHED BLOOD PRODUCTS

Satoshi Yasumura¹⁾, Kiyohiro Higuchi²⁾, Sachiyo Tabata¹⁾, Junko Michino¹⁾, Kazuma Nishino¹⁾,
Takuro Misaki¹⁾, Isao Kitajima¹⁾, Akiharu Watanabe²⁾, Yasushi Shiohara³⁾,
Hajime Hirai³⁾, Harumi Nishino³⁾ and Tomoaki Kaji³⁾

¹⁾Division of Blood Transfusion, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

²⁾Third Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

³⁾Toyama Red Cross Blood Center

An IgG-type anti-IgA antibody was detected in 3 of 22 patients who developed blood transfusion-related side effects in our hospital in 1998. These patients were females, and developed blood transfusion-related side effects during chemotherapy for malignant diseases. None of the patients had IgA deficiency. With regard to the subclass and allotype of the anti-IgA antibody, IgA1 and IgA2 m(1) were common among the 3 patients. IgA2m(2) was present in 1 patient. A washed blood preparation (washed red blood cells, washed platelets) was transfused to 1 of the patients. In the remaining 2, a standard non-washed blood preparation was administered. The anti-IgA antibody titer markedly decreased in the patient treated with the washed preparation. In the remaining 2 patients treated with the non-washed blood preparation, in contrast, no decrease in anti-IgA antibody titer was seen. No side effects of blood transfusion occurred in the patient with a marked decrease in anti-IgA antibody titer, whereas in 1 of 2 patients without reduction of anti-IgA antibody titer, 3 adverse events related to blood transfusion were observed. Administration of washed blood preparation to patients with anti-IgA antibody may be required to prevent complications of blood transfusion.

Key words : Anti-IgA antibody, Adverse Effect of Blood Transfusion, Washed Blood Product

はじめに

抗 IgA 抗体を有する IgA 欠損症患者の輸血では、アナフィラキシーショックを起こすことが知られている。持田ら¹⁾の報告によれば、我が国にお

ける選択的 IgA 欠損症患者(以下 IgA 欠損症患者と略す)の割合は約 12,500 人に 1 人であり、さらにサブクラス欠損では IgA1 欠損が 10,000 人に 1 人、IgA2 欠損が 3,000 人に 1 人で、両者を併せる

Table 1 Background of Patients with anti-IgA Antibodies

Case No.	Age (y.o.)	Sex	Diagnosis	History of BT	Reproductive history	Complications	Laboratory data				Treatment for primary disease
							WBC ($/\mu l$)	Hb (g/dl)	Plt ($\times 10^4/\mu l$)	IgA (mg/dl)	
1	32	F	Cervical carcinoma	No	Pregnancy 2 Childbirth 1	No	2,800	6.9	1.7	177	Chemotherapy for recurrence
2	64	F	Cervical carcinoma	RBC PC	Pregnancy 4 Childbirth 2	Liver Cirrhosis Hypertension	3,720	7.0	2.4	364	Chemotherapy for recurrence
3	66	F	AML	No	Pregnancy 1 Childbirth 1	No	720	6.4	1.5	321	Induction therapy

AML, acute myelocytic leukemia ; RBC, red blood cell ; PC, platelet concentrate ; BT, blood transfusion ; WBC, white blood cell ; Hb, hemoglobin ; Plt, platelet.

Table 2 Characteristics of Patients with anti-IgA Antibodies

Case No.	Symptoms by transfusion	No. of unwashed products used	No. of washed products used	Change in Anti-IgA antibody	Antibodies against	Side effects after first episode	Clinical course
1	Vomiting Rash	RC 1 PC 7 FFP 1	None	No	IgA1 IgA2m (1)	None	Alive
2	Fever Rash Itching	PC 3 PC 11 (Including 3 HLA matched PC)	None	Increased	IgA1 IgA2m (1) HLA	3 times (Fever, Nausea, Eruption)	Died
3	Chill Fever	RC 1	RC 14 PC 24	Decreased	IgA1 IgA2m (1) IgA2m (2)	None	Died

RC, red cell ; PC, platelet concentrate ; FFP, fresh frozen plasma

と約 2,000 人に 1 人のサブクラス欠損症者が存在していることになるが、欧米に比してその比率は低いとされている。しかし、我が国でも抗 IgA 抗体を有する IgA 欠損症患者での輸血副作用出現の報告^{2,3)}がある。さらに、輸血副作用発現症例で IgA 欠損を伴わないにもかかわらず抗 IgA 抗体が存在した症例の報告^{4,5)}があり、欧米においても同様の報告^{6,7)}がみられる。IgA 欠損症患者に輸血副作用が出現した場合には、以後の輸血は IgA を含まない製剤(洗浄製剤あるいは IgA 欠損症患者からの製剤)を使用すべきであるが、IgA 欠損を伴わない症例に対しての輸血についてはあまり明確ではない。

我々の施設においては 1998 年度より、輸血副作用の有無をすべて臨床側より報告してもらうようシステムを変更した。その結果、1998 年度におい

ては 22 例、31 件、1999 年度においては 21 例、26 件の副作用が輸血部に報告された。このうち 4 例(4 件)以外はすべて血液センターに輸血前の患者検体を送付し、副作用の検査を依頼した。この結果、IgG 型抗 IgA 抗体保有 3 例(いずれも平成 10 年度の症例)、抗 HLA 抗体が 2 例、このうち 1 例は抗 IgA 抗体保有患者、抗 C9 抗体が 2 例、ドナー側の抗顆粒球抗体が 1 例との報告を受けた。

IgG 型抗 IgA 抗体が認められた 3 例は、いずれも IgA 欠損症患者ではなかった。この 3 例のうち 1 例に洗浄血液製剤(洗浄赤血球、洗浄血小板)を、他の 2 例には通常(non-washed)血液製剤を用いた。これらの症例の輸血に伴う抗 IgA 抗体価の変動を検討したので、その結果と抗 IgA 抗体保有症例に対する輸血の方針についての文献的考察を加味し報告する。

症例及び方法

IgG型抗IgA抗体を持つ3例の背景と経過をTable 1, 2に示す。いずれも経産婦で、基礎に悪性疾患を持ち、化学療法が行われており、自己免疫疾患の合併は認めなかった。

症例1: 32歳女性。子宮頸部癌再発に対してAI療法(シスプラチン, マイトマイシン, エトポシド)を6コース受けた後に、骨髄機能の低下をきたし、18単位の血小板製剤の輸注をうけた。投与開始1時間後に嘔気・嘔吐と顔面に発疹を認めたため、投与は中止された。強力ネオミノファーゲンCと補液により症状は軽快した。日本赤十字血液センターの検査では抗IgA抗体が陽性であった。初回輸血以前の検体(1998年4月20日)でも抗IgA抗体が確認された。この症例は副作用の出た初回輸血の約1年後に再び手術のため輸血を受けた。この際、主治医及び輸血部が、前年抗IgA抗体が存在していたことに気づかず、非洗浄製剤の輸血がなされた(赤血球MAP: 1バック, 濃厚血小板: 7バック, 新鮮凍結血漿: 1バック)。

症例2: 64歳女性。C型肝硬変に合併した子宮頸部癌にMEP療法(マイトマイシン, エトポシド, カルボプラチン)が施行され、骨髄機能低下に対して、14バックの非洗浄製剤(赤血球MAP: 3バック, 濃厚血小板: 11バック, うちHLA適合血小板3バック)の輸血がなされた。血小板製剤投与30分後に発熱・嘔気・掻痒感を訴えた。対症療法で軽快したが、副作用検査で抗IgA抗体を認めた。症例2は調べ得た最も古い検体が初回輸血の約2カ月後のもの(1998年8月24日)で、抗IgA抗体が陽性であった。

症例3: 66歳女性。急性骨髄性白血病(M6)に対して寛解導入療法, 地固め療法が行われた。副作用が出現する以前に、赤血球MAP: 2バック, 濃厚血小板: 1バックの輸血がなされた。濃厚血小板投与3時間後に悪寒・発熱(39.5℃)が出現した。副作用検査で抗IgA抗体が検出された。初回輸血以前の検体(1998年度9月1日)でも抗IgA抗体が確認された。この症例では、輸血副作用の出た3日後の製剤(赤血球MAP: 1バック)以外は全て洗浄製剤(赤血球MAP: 14バック, 濃厚血

小板: 24バック)を用いた(Table 1, 2)。

方法: 以下の検査は日本赤十字社中央血液センターにて行った。

抗IgA抗体力価の測定(ELISA法)。

ポリクローナルヒト血清IgAを抗原として用いたELISA法で、IgG型抗IgA抗体力価を文献4の方法に従い測定した。精製人血清IgA(Cappel Research Products #55906)で固層化した96ウエルマイクロプレート(Nunc, F8 Polysorp)に50倍に希釈した患者血清100 μ lを添加し、4℃で一夜反応させた。洗浄後に、1%bovine serum albumin(BSA, 生化学工業#250020)を含むphosphate buffered saline(PBS)で2,500倍に希釈したHorseradish peroxidase conjugated抗ヒトIgG(Fc)マウスモノクローナル抗体(Zymet Lab., Inc. #05-4220)を室温で1.5時間反応させ、洗浄後3.3', 5,5-tetramethylbenzidine基質を用いて発色させ450nmの吸光度を測定した。抗IgA抗体価は、抗体の含量の指標となるperoxidaseの基質の酸化による発色の吸光度が健常人に比較して平均+2SD以上の増加が認められる被検血清の最終希釈倍率をもって表示した。

抗IgA抗体のサブクラス及びアロタイプに対する特異性の検討(Western blot法)。

文献4の方法に従い、精製ヒトポリクローナルIgA, 精製ヒトミエローマIgA1, IgA2m(1), IgA2m(2)(Nordic Immuno-logical Lab. #P444, P115およびP505)を2~15%polyacrylamide gradient gelで電気泳動後、PFDV膜(immobilon-P, Millipore)に転写した。1%BSA加PBSで30倍に希釈した患者血清と室温で一夜反応させた後、ECLWestern blotting検出システム(Amersham)を用いて検出した。

血清IgA量の測定。

総IgA量はピークレートネフェロメトリー, Array 360 Protein system(Beckman Instrument Inc.)により測定した。

結 果

3症例全てにおいて、IgG型抗IgA抗体の存在が認められた。抗IgA抗体のサブクラス及びアロタイプに対する抗体はTable 2に示すごとく、症

Case 1

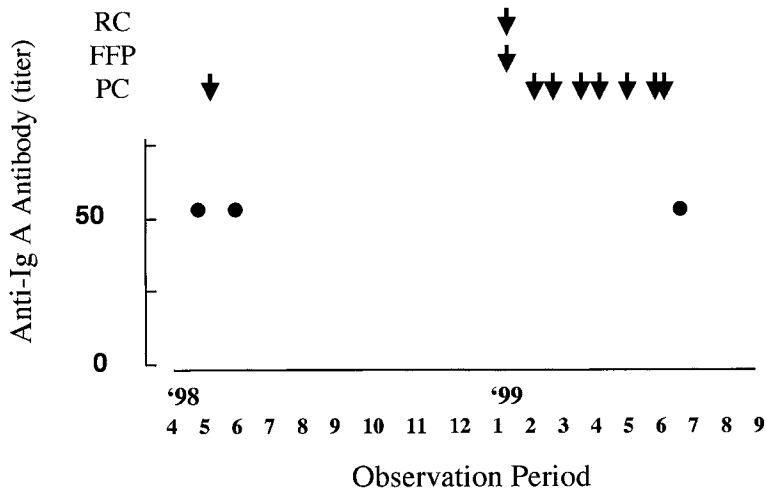


Fig. 1-A

Case 2

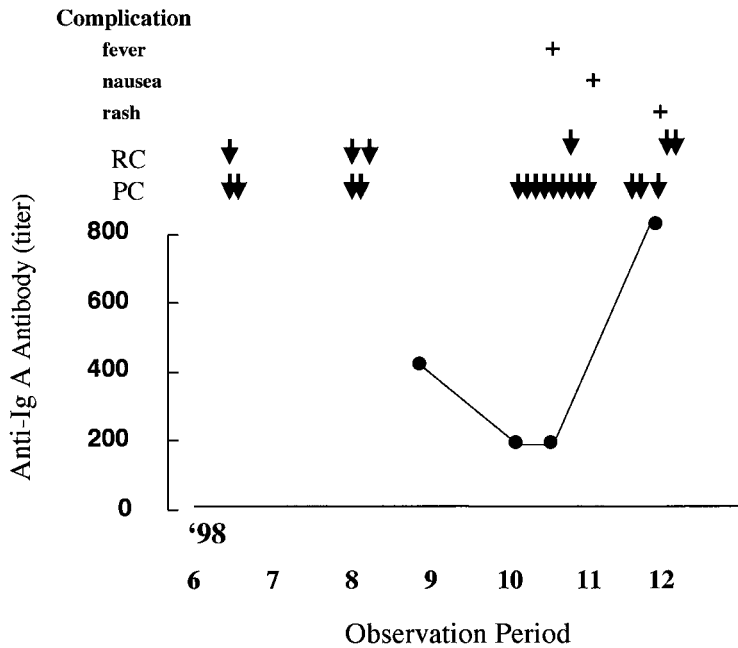


Fig. 1-B

例1及び2では、IgA1及びIgA2m(1)であり、
 症例3では、IgA1、IgA2m(1)及びIgA2m(2)で
 あった。なお、症例2にはHLA抗体が認められた
 (HLA抗体の検索は富山県赤十字血液センターに
 て施行)。

症例1の血清IgA値は177mg/dl、症例2は
 364mg/dl、症例3は321mg/dlといずれもIgA
 クラス欠損は認められなかった。

IgG型抗IgA抗体価の変動をみると、症例1
 は1998年4月20日(初回輸血前)と1999年8

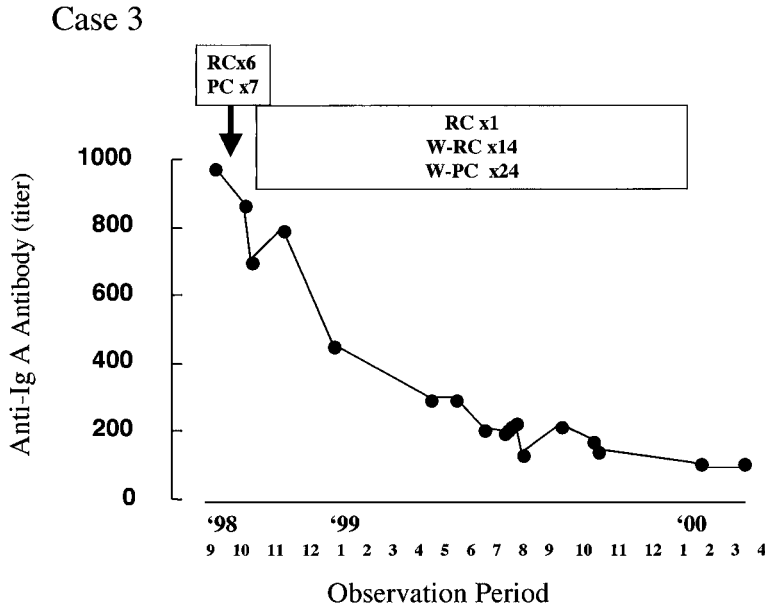


Fig. 1-C

Fig. 1 Blood Transfusion and Change in Anti-IgA Antibody in the Clinical Courses of Cases 1 (A), 2 (B) and 3 (C). RC, red cell; PC, platelet concentrate; FFP, fresh frozen plasma; W-RC, washed red cell; W-PC, washed platelet concentrate.

月 23 日(9 本の一連の非洗浄製剤使用後)の間で、抗体価の変動は認められなかった (Fig. 1-A). 症例 2 は 1998 年 6 月 30 日から 1998 年 8 月 24 日までで 18 本輸血を受けており、その後 1998 年 10 月 12 日まで約 1 カ月半輸血は受けておらず、その間に抗体価はわずかながら低下傾向を示した (Fig. 1-B). 1998 年 10 月 14 日から 1998 年 12 月 8 日まで 18 本の一連の非洗浄製剤使用後では抗体価はわずかながら上昇傾向を示した (Fig. 1-B). 症例 3 は、1998 年 9 月 1 日(初回輸血前)とその約 3 カ月後の 1998 年 11 月 18 日(13 本の一連の非洗浄製剤使用後)で抗体価の変動はほとんどみられず、その後の洗浄製剤の使用により抗体価は明らかに低下し、2000 年 3 月 2 日には輸血前の約 10 分の 1、洗浄製剤使用前の 8 分の 1 にまで低下した (Fig. 1-C).

輸血副作用の有無をみると、症例 1 は非洗浄製剤 9 本の輸血で副作用を認めなかったが、症例 2 は非洗浄製剤 14 本の輸血で 3 回の副作用を認めた。その内訳は、1998 年 10 月 18 日(濃厚血小板)

が発熱、同年 10 月 24 日(濃厚血小板)が吐気、同年 11 月 27 日(HLA 適合濃厚血小板)は発疹であった。症例 3 は非洗浄製剤 1 本及び洗浄製剤 38 本の輸血がなされたが副作用は認めなかった。

考案

IgA 部分欠損の患者に発生する輸血副作用には抗 IgA 抗体の存在が関与するという報告が多数ある。また、IgA 欠損を伴わない、抗 IgA 抗体の保有が原因と考えられる輸血副作用の報告も 7 例認められる⁴⁾⁻⁷⁾。このことは、IgA を欠損していない場合でも抗 IgA 抗体を保有すると輸血副作用の原因となりうることを示しているものである。

IgA を欠損していないにもかかわらず抗 IgA 抗体を持つ症例がどのくらい存在するのかという報告が Petty ら⁸⁾によりなされている。それによると、IgA 欠損のない献血者中、抗 IgA1 抗体のみを保有する割合は 4.5%、抗 IgA2 抗体のみを保有する割合は 1.0%、抗 IgA1 及び抗 IgA2 抗体の両者を保有する割合は 0.5% であり、さらに妊婦においてはそれらの割合は各々 4.2%、7.5%、2.5% と

抗 IgA2 抗体の保有率が高いとしている。一方、IgA 欠損の献血者では抗 IgA1 抗体のみを保有する割合は 7.0%、抗 IgA2 抗体のみを保有する割合は 0%、抗 IgA1 及び抗 IgA2 抗体の両者を保有する割合は 17.0% であり、さらに妊婦においてはそれらの割合は各々 2.0%、20.0%、16.0% であったとしている。すなわち、献血者群の IgA 非欠損群では抗 IgA1 抗体の保有率が比較的高く、IgA 欠損者では抗 IgA1 抗体の保有率は比較的高く、抗 IgA1 及び抗 IgA2 抗体の両者を保有する割合はさらに高率であったというものである。我が国では報告が無く不明であるが、Petty ら⁸⁾、持田らの報告¹⁾を参考にすれば、より高い頻度で IgA 非欠損者の抗 IgA 抗体保有が存在すると考えられる。

次に考える点として、IgA 欠損でないにもかかわらず抗 IgA 抗体を保有する症例に IgA を含む血液製剤を輸血した場合に、アナフィラキシーショックのような重篤な副作用がどの程度の割合で発生するか、また、輸血副作用の発生率及び重症度が、IgA 欠損を伴う抗 IgA 抗体保有症例と異なるか否かである。後者に関してはこれまで報告がなく、不明である。抗 IgA 抗体の抗体価の高い症例に輸血した場合にはアナフィラキシーショックを含む重篤な副作用が発生するという報告⁶⁾があるが、その頻度についての調査はない。

IgA が存在するにもかかわらず抗 IgA 抗体が存在するメカニズムは不明であるが、今回経験した症例はいずれも経産婦であることから、妊娠が 1 つの誘因とも考えられる。サブクラスの欠損例での妊娠あるいは輸血などもその原因となる可能性があるが、今回は IgA のサブクラスの検査は行えなかった。抗 IgA 抗体の消長に関して、IgA 欠損例の長期観察の報告がある⁹⁾が必ずしも輸血とは関連性がなかったとしている。

今回のわれわれの検討では、症例 1 および 2 のように、通常の製剤輸血を続けても抗 IgA 抗体価は必ずしも上昇しなかったが、低下もみられなかった。非洗浄製剤から洗浄製剤に変更した症例 3 では、抗 IgA 抗体価が低下した。

われわれの経験した抗 IgA 抗体を持つ 3 例の輸血副作用がすべて抗 IgA 抗体に起因するもの

かどうかは不明であるが、平成 10 年度輸血副作用出現患者 22 例での抗 IgA 抗体保有率は 13.6% と高率であり、少なくとも症例 3 では洗浄血球製剤の投与で抗体価の低下と副作用の出現をみなかったことから、抗 IgA 抗体が関与していた可能性は高いと考えられる。多数の臨床例の解析が必要であるが、IgA 欠損の有無にかかわらず、理論的には抗 IgA 抗体価の高い症例の輸血にはアナフィラキシーショックを含む重篤な副作用が発生しうる¹⁰⁾。したがって、輸血副作用予防のためには洗浄した製剤を使用すべきであり、これにより抗 IgA 抗体価の低下をも期待できると考える。

まとめ

① IgA 欠損の伴わない抗 IgA 抗体保有患者に、非溶血性輸血副作用を認めた症例を 3 例経験した。3 例とも妊娠・出産経験のある女性で悪性疾患の化学療法中であった。

② 抗 IgA 抗体のサブクラス及びアロタイプに対する抗体は IgA1、IgA2m(1) は 3 例に共通し、IgA2m(2) は 1 例であった。

③ この 3 例のうち 1 例に洗浄した血液製剤（洗浄赤血球、洗浄血小板）が、他の 2 例に非洗浄血液製剤が輸血された。洗浄製剤を用いた 1 例でのみ抗 IgA 抗体価が著明に減少し、非洗浄血液製剤を用いた 2 例では抗体価の低下は認められなかった。

④ 抗 IgA 抗体価が減少した 1 例では輸血副作用は認められず、抗体価の低下が認められなかった 2 例のうち 1 例では 3 回の輸血副作用を認めた。

⑤ 以上の点を考慮し、抗 IgA 抗体保有者への輸血には、洗浄した血液製剤を使うべきと考えられた。

文 献

- 1) 持田和代, 武田幸子, 野本喜代, 小林容子, 村田 愿, 岡崎正太郎: 献血者における IgA 欠損について 各種欠損の頻度及び家計調査。日本輸血学会雑誌, 29(2): 218-220, 1983.
- 2) 田村 操, 酒井隆信, 深田謙二, 松下喜八郎, 徳永和夫, 清川博之, 前田義章: 抗 IgA 抗体による輸血副作用の 1 症例。日本輸血学会雑誌, 33(3):

- 452-457, 1990.
- 3) 三輪祐介, 根岸雅夫, 花岡亮輔, 波多野好美, 岩淵英章, 金光裕仁, 利 修治, 橋本幹生, 笠間毅, 井出宏嗣, 嶋田英子, 田所憲治: 選択的 IgA 欠損症を付随し, 輸血によってアナフィラキシー反応を呈した慢性関節リウマチの 1 症例. リウマチ, 38 (5): 735-739, 1998.
 - 4) 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. 日本輸血学会雑誌, 42(3): 96-102, 1996.
 - 5) Saigo, K., Sugimoto, T., Tone, K., Ryo, R., Kohsaki, M., Tadokoro, K., Kumagai, S.: Transfusion-related acute lung injury in a patient with acute myelogenous leukaemia having anti-IgA2m (1) antibody. J. Inter. Med. Research, 27: 96-100, 1999.
 - 6) Vyas, G.N., Perkins, H.A., Fudenberg, H.H.: Anaphylactoid transfusion reaction associated with anti-IgA. Lancet, ii: 312-315, 1968.
 - 7) Pineda, A.A., Taswell, H.F.: Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: Report of four cases and review of the literature. Transfusion, 15: 10-15, 1975.
 - 8) Petty, R.E., Sherry, D.D., Johansson, J.: Anti-IgA antibodies in pregnancy. New Eng. J. Med., 313 (26): 1620-1625, 1985.
 - 9) Koskinen, S., Tolo, H., Hirvonen, M., Koistinen, J.: Long-term follow-up of anti-IgA antibodies in healthy IgA-deficient adults. J. Clin. Immunol., 15 (4): 194-198, 1995.
 - 10) Vamvakas, E.C., Pineda, A.A.: Allergic and anaphylactic reactions, Popovsky MA, ed, Transfusion reactions. Bethesda, MD: AABB Press, 81-123, 1995.
-