

原 著

## 抗 IgA 抗体によると思われる輸血副作用の 1 症例

古田 幸子<sup>1)</sup> 東 尚美<sup>1)</sup> 渡辺 嘉久<sup>2)</sup>  
伊佐 和美<sup>2)</sup> 嶋田 英子<sup>2)</sup> 池田 和代<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>済生会熊本病院中央検査センター

<sup>2)</sup>日本赤十字社中央血液センター

(平成 15 年 9 月 9 日受付)

(平成 16 年 1 月 9 日受理)

### A CASE OF TRANSFUSION REACTION ASSOCIATED WITH ANTI-IgA ANTIBODY

Yukiko Furuta<sup>1)</sup>, Naomi Higashi<sup>1)</sup>, Yoshihisa Watanabe<sup>2)</sup>,  
Kazumi Isa<sup>2)</sup>, Eiko Shimada<sup>2)</sup> and Kazuyo Ikeda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Saiseikai Kumamoto Hospital, Central Laboratory Center

<sup>2)</sup>The Japanese Red Cross Central Blood Center

We report the case of a patient with systemic lupus erythematosus with selective IgA deficiency who developed anaphylactic transfusion reactions. A 50-year-old woman with systemic lupus erythematosus was suspected of having IgA deficiency due to IgA nondetection in the immunoglobulin test on admission, but the test for anti-IgA antibody was not performed. She was administered a platelet concentrate transfusion because of prolonged bleeding time after surgery. About 10 min after starting transfusion, she developed palpitations, dyspnea, and hypotension, and went into shock. Anti-IgA antibody was detected from the patient's stored serum collected before the transfusion. It was suggested that IgA present in the transfused platelet concentrate may have induced the anaphylactic shock after reacting with the pre-existing anti-IgA antibody. To avoid unexpected anaphylactic transfusion reactions, attention should be paid to the presence of anti-IgA antibody in patients with selective IgA deficiency.

**Key words** : Selective IgA deficiency, Anti-IgA antibody, Anaphylactic shock

### はじめに

非溶血性輸血副作用には、発熱、蕁麻疹等の軽微なものが多いが、アナフィラキシー・ショックなど重篤な副作用も希に認められる。しかし、現状では多くの症例で、輸血との因果関係や原因抗原等の十分な検索がなされておらず、原因究明のための検査が望まれる。

IgA 欠損者に産生された抗 IgA 抗体が輸血副作用の発生原因と推定される症例が、欧米を中心に数多く報告されている<sup>1,2)</sup>。IgA 欠損症は、欧米

では 700~1,000 人に 1 人と高頻度で見出され<sup>3)</sup>、本邦においても 12,500~20,000 人に 1 人と<sup>4,5)</sup>、欧米に比べて少ないものの存在し、輸血に伴うアナフィラキシー発生症例も報告され<sup>6,7)</sup>、輸血副作用発生のリスク因子と考えられる。

当院では、輸血副作用の原因究明のため、主治医より依頼のあった症例については日本赤十字社血液センターへ検体を提出し、原因を追及するとともに今後の輸血副作用の予防に努めている。

今回我々は、血小板輸血直後に血圧低下と

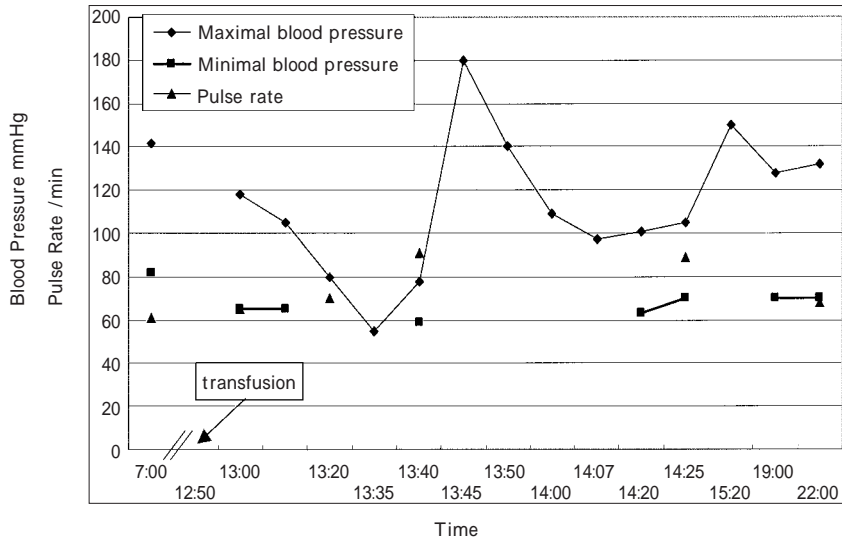


Fig. 1 Clinical course after transfusion

ショック状態を発症した患者がIgA欠損で、輸血前の検体より抗IgA抗体が検出され、副作用の原因となったことが示唆されたので報告する。

### 症 例

患者：50歳，女性。

既往歴：小児期より呼吸器，消化器の反復感染の既往なし。1971年(20歳)にSLE(全身性エリテマトーデス)発症。1984年血液透析の導入。

輸血歴：20歳時SLEによる汎血球減少症に対して，血小板および濃厚赤血球輸血を数回施行された(その後も頻りに輸血されたが，最終のそれは10年前であった)。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：1998年発作性心房細動を併発し血液透析が困難となり，2000年12月4日，CAPD(持続性腹膜透析)へ移行するために入院となった。入院時の検査で，出血時間が10分と延長し，血小板数も5万/ $\mu$ Lにと減少していたので，同11日，術後の止血目的のため血小板10単位を輸血した。輸血開始10分後，呼吸困難，動悸が出現し血圧も下降したので輸血を中止し，直ちに輸液，昇圧剤を投与した。輸血開始25分後，発汗があり，心電図モニター上，ST低下を認めたので，ドパミン投与を開始し，輸液全開で下肢挙上にした。輸血開

始45分後には最高血圧が55mmHgに低下し，脈拍数は65から91と増加，胸痛も出現した。輸血開始55分後に最高血圧180mmHgと上昇したのでドパミンを中止した。しかし胸痛やST低下が持続し心室性期外収縮も頻発したので，キシロカイン，ニトロールを投与した。一時胸痛は消失したものの，最高血圧が109mmHgに低下したので，ドパミンを再開しソルコーテフを投与した。輸血開始90分後，再び胸痛が出現し血圧が101/63mmHgに低下したので，ドパミンを増量しニトロール，ペンタジンを投与した。その後，徐々に状態は安定してきた(Fig.1)。急性心筋梗塞は，心筋逸脱酵素系の上昇がないことより否定された。長期間の透析歴と労作時の胸痛の既往があることにより臓器狭窄の可能性が強く示唆され，今回は血圧低下に伴う冠動脈血流の低下が狭心症の誘因と考えられた。

### 方 法

アナフィラキシー・ショックを発生した輸血の前後で採血された患者血清について，嶋田らの方法<sup>9)</sup>に従って，下記の方法で抗血漿蛋白質抗体と血漿蛋白質含量の検査を行った。

#### 1. 抗血漿蛋白質抗体検査

##### 1.1 オクタロニー法による抗体の検出

投与製剤に含まれる血漿蛋白質に対する沈降抗体を検査する目的で、投与製剤から調整した血清に対する患者血清の沈降線形成反応をポリエチレングリコール添加アガロースゲル内の拡散で観察した。

### 1 2 ELISA による抗血漿蛋白質抗体検査

種々の血漿蛋白質に対する特異抗体を検査する目的で、患者血清および投与製剤由来血漿を用いて、15種の精製ヒト血漿蛋白質(IgA, C4, C9, ハプトグロビン, トランスフェリン, セルロプラスミン,  $\alpha$ 1-アシッドグリコプロテイン,  $\alpha$ 2-HS グリコプロテイン,  $\alpha$ 2-マクログロブリン, フィブリノゲン, プロテインC, プロテインS, プラスミノゲン, アンチトロンピン,  $\beta$ 2-グリコプロテインI)を抗原とし、ELISAでIgGクラスの抗血漿蛋白質抗体の有無を検査した。検査には、1ウェル当たり0.1 $\mu$ gの各精製蛋白質を固相化したマイクロプレートを用い、50倍希釈の患者血清を反応後酵素標識抗ヒトIgG(Fc)マウスモノクローナル抗体を用いて、抗血漿蛋白質抗体を検出した。

この検査で陽性反応が認められた抗IgA抗体については、陽性反応を認める最大希釈率を求め、被検血清の抗IgA抗体価として表示した。

### 1 3 抗IgA抗体のウエスタンブロット

ELISA法で検出された抗IgA抗体の確認とIgAサブクラスおよびIgA2アロタイプに対する特異性を検査する目的で精製ヒトプール血漿由来IgA, ミエローマIgA1, ミエローマIgA2m(1)およびミエローマIgA2m(2)を抗原として用いて、患者血清のウエスタンブロットを行った。

### 2. 血漿蛋白質の血中含量の測定

欠損の同定を目的として、患者血清中の11種の血漿蛋白質(IgA, IgG, IgM, C4, C3, ハプトグロビン, トランスフェリン, セルロプラスミン,  $\alpha$ 1-アシッドグリコプロテイン,  $\alpha$ 1-アンチトリプシン,  $\alpha$ 2-マクログロブリン)の含量をピークレートネフェロメトリー法で測定した。本法で検出感度以下であったIgAについては、さらに高感度のサンドイッチELISAで測定した。

## 結 果

**抗血漿蛋白質抗体検査** オクタロニー法におい

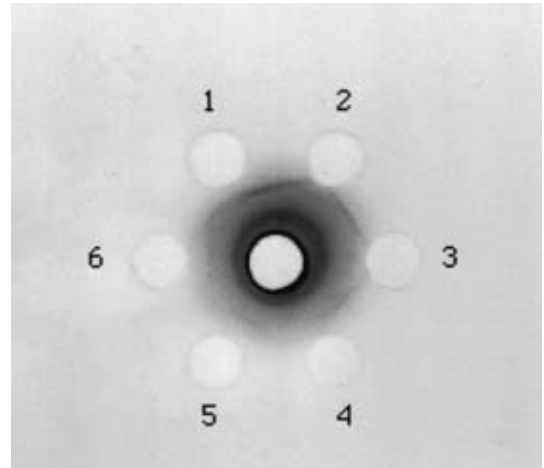


Fig. 2 Antibody against a plasma protein detected in the patient's serum sample by double immunodiffusion.

Serum samples were added to the wells and precipitation lines were observed after incubation for 3 days at room temperature. The agarose gel was stained with Coomassie brilliant blue R after removal of soluble proteins using an excess volume of saline. Serum samples that exhibited precipitating lines against IgA were considered as anti-IgA antibody-positive.

Center well : Patient's serum sample

Wells 1 ~ 6 : Serum samples prepared from transfused blood products diluted with PBS ( 1,  $\times 8$  ; 2,  $\times 16$  ; 3,  $\times 32$  ; 4,  $\times 64$  ; 5,  $\times 128$  ; 6,  $\times 256$  )

て、患者血清と投与製剤由来血清間で沈降線が認められ、抗血漿蛋白質抗体の存在が示唆された(Fig. 2)。ELISAにおいて、患者血清中に高力価の抗IgA抗体が検出された。その他の血漿蛋白質に対する抗体は検出されなかった。また、投与製剤由来血漿中には抗血漿蛋白質抗体は検出されなかった。患者血清をさらにウエスタンブロットにより分析し、IgGクラスのクラス特異抗IgA抗体を検出した(Fig. 3)。以上の結果から、患者血清中に、高力価IgGクラスのクラス特異抗IgA抗体の存在が確認された。

ELISAで測定された抗IgA抗体の抗体価は、輸血前から輸血3カ月の間で高力価に保持されていた(Fig. 4)。

**血漿蛋白質欠損検査** 患者のIgA含量はピー

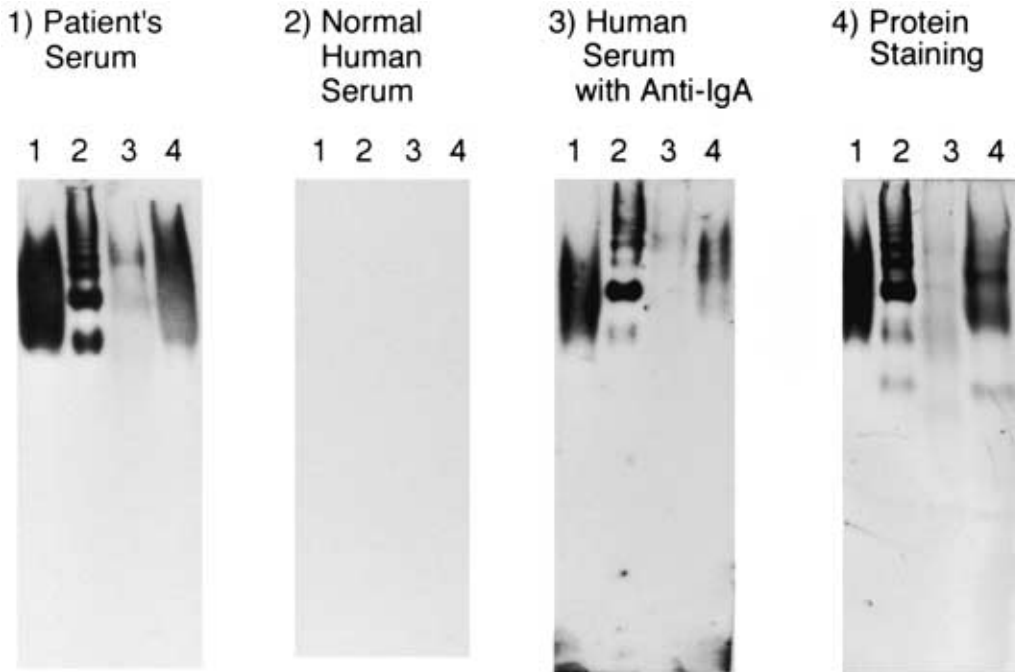


Fig. 3 Anti-IgA antibody detected in the patient's serum by Western blot analysis.

Purified IgAs were electrophoresed under nonreducing conditions. Following the transfer of separated proteins to a polyvinylidene difluoride-based (PVDF) membrane, the membrane was incubated with a serum sample, and the anti-IgA antibody was detected using horseradish peroxidase-conjugated anti-human IgG (Fc) mouse monoclonal antibody by enhanced chemiluminescence.

1) Patient's serum sample collected after the transfusion, 2) Normal human serum sample as a negative control, 3) Human serum sample in which class-specific anti-IgA antibody was detected as a positive control, 4) The PVDF membrane stained with stabilized colloidal gold solution.

Lane 1, Human IgA purified from pooled plasma; Lane 2, Myeloma IgA1; Lane 3, Myeloma IgA2m (1); Lane 4, Myeloma IgA2m (2)

クレートネフェロメトリー法で検出限界 (5mg/dl) 以下であった。同時に測定した 10 種の血漿蛋白質 (IgG, IgM, C3, C4,  $\alpha$ 1-アンチトリプシン, トランスフェリン,  $\alpha$ 1-アシッドグリコプロテイン, ハプトグロビン, セルロプラスミン,  $\alpha$ 2-マクログロブリン) で低値のものはなかった。IgA 含量は、より検出感度の高いサンドイッチ ELISA でも測定したが、検出限界以下 (4 $\mu$ g/dL) であった。以上の結果から、患者は IgA 単独欠損であることが示された。

#### 考 察

IgA 欠損症の多くは無症状であるが、IgA がつ

かさどる局所免疫の破綻から呼吸器系の反復感染や口内炎、慢性下痢、クローン病、潰瘍性大腸炎などの消化器症状が出現することがある<sup>9)</sup>。また、ある種の病態の一環または合併症としてみられることもあることが報告されている<sup>10)</sup>。Ataxia telangiectasia など先天性免疫不全症の一つの病型として、種々の自己免疫疾患や悪性腫瘍に随伴して、あるいは、てんかんなどの神経系疾患に対する抗けいれん剤などの薬物使用でも後天的な欠損が認められる<sup>10)</sup>。自己免疫疾患に合併する IgA 欠損症は 20~30 歳代の女性に多く、特に SLE、慢性関節リウマチなどの疾患では IgA 欠損症を伴う

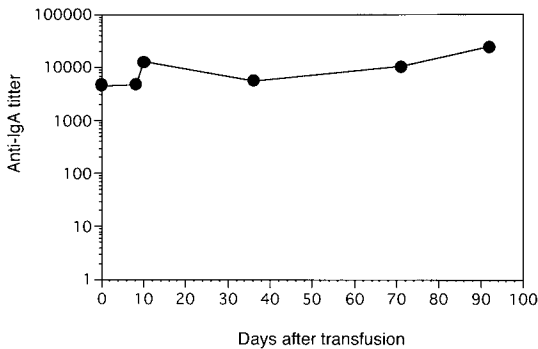


Fig. 4 Anti-IgA antibody titers in patient's serum samples measured by ELISA during the observation period. Serum samples were collected six times, immediately before and 92 days after the transfusion. Each sample was diluted serially and assayed for anti-IgA antibody using ELISA. Anti-IgA antibody titer is represented by the maximum number of dilutions after which the sample showed a positive reaction.

頻度は高いとされる<sup>11)</sup>。IgA 欠損症を伴う自己免疫疾患自体は、一般のそれと大差ないが IgA 欠損症による他の症状を重複して示すので複雑な像を呈する。これらの IgA 欠損者の中には、高力価の抗 IgA 抗体を保有している場合があり、このような患者に IgA を含む血液製剤を輸血すると軽度の副作用から、時には重篤なアナフィラキシー反応を起こすことが懸念される<sup>12) 2) 3)</sup>。IgA 欠損症の発生機序として一般的には IgA 産生形質細胞への分化障害が考えられている<sup>10)</sup>。これには IgA 特異的ヘルパー T 細胞の欠如、IgA 特異的サブレッサー T 細胞の存在、IgA の表面免疫グロブリンを有する B 細胞自体の異常などが関与しているといわれている<sup>11)</sup>。

自験例は 50 歳女性 SLE 患者で血中蛋白質含量測定により IgA 欠損症と診断され、同時に血中に高力価の抗 IgA 抗体を保有していた。本症例に関しては、同時に検索した他の血漿蛋白質、白血球、血小板等に対する抗体やその他の検索からリスク因子が見出せないことから、今回の輸血副作用は患者血中の抗 IgA 抗体が主な原因と推定された。すなわち、高力価の抗 IgA 抗体が存在するところ

に、今回 IgA を含む血小板製剤が輸血されたことでアナフィラキシー・ショックを起こしたものと考えられた。

患者は、20 歳で SLE を発症し、以降から 10 年前までの輸血歴があった。患者の IgA 欠損症の発症時期および抗 IgA 抗体の産生開始時期は明らかではないが、自己免疫疾患による自己抗 IgA 抗体の産生であれば、抗 IgA 抗体が患者の IgA 欠損の発症に何らかの影響を与えた可能性が考えられる<sup>14) 15)</sup>。また、抗 IgA 抗体が同種抗体であれば以前の輸血が抗体産生の引き金になった可能性が考えられる。患者血中の抗 IgA 抗体価は輸血前と比べ輸血後でやや上昇が認められたが、これは今回の輸血の影響であるかもしれない。結果は示さないが、患者は IgA 遺伝子の核酸増幅検査から、ゲノム上での IgA 遺伝子の存在と、末梢血リンパ球における IgA の mRNA 発現の低下が推察された。本症例に限らず、副作用発生患者における IgA 遺伝子の構造や B 細胞分化の各過程の詳細な検討は、抗体産生と輸血副作用発生の関連解明に必要と思われる。今後明らかにされるべき課題と考える。

自験例は、入院時の免疫グロブリン検査で IgA が検出されず、IgA 欠損症の可能性が指摘されていた。しかしながら、抗 IgA 抗体に関しては未検査であった。副作用発生後に、保管されていた輸血前血液を再検討したところ、抗 IgA 抗体が検出された。輸血前検体を保管することが輸血副作用の原因追求には重要であると痛感させられた。当院では、以前より輸血前患者検体と血液製剤のパイロットチューブを保管するようにしている。このことが、自験例において抗 IgA 抗体の検出、確認に大きく貢献したといえる。

自己免疫疾患や免疫不全症候群などで、IgA 欠損が疑われる受血者に対して安全な輸血を行うには、輸血前に抗 IgA 抗体の有無を確認することと、抗 IgA 抗体が検出された場合には、IgA 欠損血液を用いることが必要である。しかし IgA 欠損血液を十分量確保することは容易ではないので、自己血液の保存や高度洗浄血液の使用など極力 IgA を含まない製剤を投与することが重要である

といえる。最後に、自験例のように長期間高力価抗体を有する症例があるので、十分注意する必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり、論文作成のために御指導いただいた済生会熊本病院中央検査センター部長 神尾多喜浩先生に深謝する。

(本論文の要旨は第50回日本輸血学会総会において発表した。)

## 文 献

- 1) Vyas, G.N., Perkins, H.A., Fudenberg, H.H. : Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet*, 2 : 312-315, 1968.
- 2) Sandler, S.G., Mallory, D., Malamut, D. et al. : IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion Medicine Review*, IX : 1-8, 1995.
- 3) Bachmann, R. : Studies on serum  $\gamma$ A-globulin level. III. The frequency of  $\alpha$ - $\gamma$ A globulinemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 17 : 316-320, 1965.
- 4) 持田和代, 武田幸子, 野本嘉代他 : 献血者におけるIgA欠損について 各種欠損の頻度と家系調査. *日本輸血学会雑誌*, 29(2) : 218-220, 1983.
- 5) Kanoh, T., Mizumoto, N., Yasuda, N. et al. : Selective IgA deficiency in Japanese blood donors : frequency and statistical analysis. *Vox Sang.*, 50 : 81-86, 1986.
- 6) 嶋田英子, 黒澤みち子, 島野佳恵他 : 赤血球 M・A・P「日赤」を選択的IgA欠損者に投与して発生した非溶血性輸血副作用と洗浄操作の効果. *日本輸血学会雑誌*, 46(3) : 317-323, 2000.
- 7) 田村 操, 酒井隆信, 深田謙二他 : 抗IgA抗体による輸血副作用の1症例. *日本輸血学会雑誌*, 36(3) : 452-457, 1990.
- 8) 嶋田英子, 平野昌子, 鈴木雅治他 : 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.
- 9) 真船直樹, 小林邦彦 : IgAサブクラスの検査. *臨床検査*, 42(1) : 61-68, 1998.
- 10) 近藤直実 : IgA単独欠損症. *医学のあゆみ*, 182(10) : 790-792, 1997.
- 11) 加納 正 : 免疫不全症候群(3)IgA単独欠損症. *臨床病理*, XXXIII(11) : 1210-1216, 1985.
- 12) 吉岡尚文, 高橋健吉, 能登谷武他 : SLE患者にみられた抗IgA抗体の血清学的検討. *日本輸血学会雑誌*, 31(1) : 1-7, 1985.
- 13) Leikola, J., Koistinen, J., Lehtinen, M. et al. : IgA induced anaphylactic transfusion reactions : A report of four cases. *Blood*, 42 : 111-119, 1973.
- 14) Petty, R.E., Sherry, D.D., Johansson, J. : Anti-IgA antibodies in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 313 : 1620-1625, 1985.
- 15) Warrington, R.J., Rutherford, W.J., Sauder, P.J. et al. : Homologous antibody to human immunoglobulin (Ig)-A suppresses *in vitro* mitogen-induced IgA synthesis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 23 : 698-704, 1982.