

## 抗 E 抗体および抗 Di<sup>b</sup> 抗体により遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) を 来たした 1 症例

松本 慎二 大川真莉子 角田 麻衣 原田 佑子 小島 亜希  
玉栄 建次 棚沢 敬志 平山美津江 正田絵里子 池淵 研二

53 歳女性の乳癌患者が貧血のため赤血球 MAP (RCC-MAP) の輸血を受けた後、遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) を惹き起こした。輸血前検査の不規則抗体スクリーニングは陽性で、自己対照血球を含めて抗体同定用血球試薬 (パネル血球) 全てに対してポリエチレングリコール・間接抗グロブリン法 (PEG-IAT) 等で陽性反応を認めたため、高頻度抗原に対する抗体や温式自己抗体を保有していることが疑われた。貧血の進行に対して交差適合試験が陰性および弱陽性の RCC-MAP が輸血され、輸血後 10 日目に患者は赤ワイン色の肉眼的血尿と排尿痛を認め、臨床検査ではハプトグロビンの著減や LDH の上昇等が見られた。東京都赤十字血液センターにおいて精査され、輸血後患者血清中に抗 E 抗体と抗 Di<sup>b</sup> 抗体が同定された。その後 E-Di (b-) で交差適合試験が適合であった解凍赤血球濃厚液 (FTRC) が輸血され、輸血副作用は無く良好な Hb の回復が得られた。今回の経験から、高頻度抗原に対する抗体を保有する症例では、適合血の確保に時間を要することがあるため、輸血適応の確認と不適合輸血に伴う副作用発生時の対応を臨床医と事前協議し、さらに迅速に適合血を確保するために血液センターとの連携強化を図ることが重要であると考えられた。

キーワード：抗 E 抗体、抗 Di<sup>b</sup> 抗体、遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR)

### はじめに

抗 E 抗体及び抗 Di<sup>b</sup> 抗体によって発生した遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) を経験した。抗 E 抗体は、主として血管外溶血を引き起こし、抗体の結合した赤血球は網内系で処理され、血清ビリルビンの上昇を来たす。その出現は一般的に遅いと言われているが、速やかに副作用が現れる症例もあるので一概には決め難いとされている<sup>1)</sup>。抗 Di<sup>b</sup> 抗体は免疫抗体として存在することが多く、自然抗体として検出されることは極めてまれである<sup>2)</sup>。不適合輸血の原因となったとする報告が少なく臨床的意義の評価は困難であるが、腎不全を伴う DHTR が報告されている<sup>3)</sup>。また、抗 Di<sup>b</sup> 抗体による新生児溶血性疾患 (HDN) の報告例は多く、なかには交換輸血を行った症例もある<sup>4)~8)</sup>。このため抗 Di<sup>b</sup> 抗体をもつ患者の輸血には患者と同型の Di (a+b-) 型の血液が必要となるが、Di (a+b-) 型はまれな血液型として分類され約 0.2% と頻度が低いことから、適合する血液の確保が困難である<sup>9)</sup>。今回抗 E 抗体および抗 Di<sup>b</sup> 抗体によって DHTR が発生した症例について、輸血の過程および副作用の症状、検査結果の評価とその後の対応を報告する。

### 症 例

患者は 53 歳女性、乳癌、癌性胸膜炎、骨転移及び肝転移があり、輸血歴、妊娠歴がある。1999 年頃より乳房の腫瘤を自覚するが放置していた。2006 年 2 月に下半身の脱力と呼吸困難のため埼玉医科大学病院に入院し、胸水に対し穿刺ドレナージおよび胸膜癒着療法が施行された。第 10 病日に乳房の生検が施行され上記診断を得た。エストロゲンレセプターが陽性であったため、第 19 病日よりホルモン療法が開始された。骨転移に対しては、第 24 病日よりビスホスホネート剤の投与が開始された。また、入院時より Hb 6.8g/dl と貧血を認めていたが、第 17 病日 Hb 5.5g/dl と更に低下したため、第 18 病日及び第 19 病日に RCC-MAP が 2 単位ずつ輸血された (Fig. 1)。第 17 病日に行われた輸血前不規則抗体検査のスクリーニングは陽性、同定検査では自己対照を含め抗体同定用血球試薬 (パネル血球) 全てにポリエチレングリコール・間接抗グロブリン法 (PEG-IAT) 等で反応し、高頻度抗原に対する抗体や温式自己抗体が疑われた (Table 1)。交差適合試験では、第 18 病日の RCC-MAP は適合、第 19 病日の RCC-MAP は Alb-IAT で主試験が (w+) であった。主治医に対

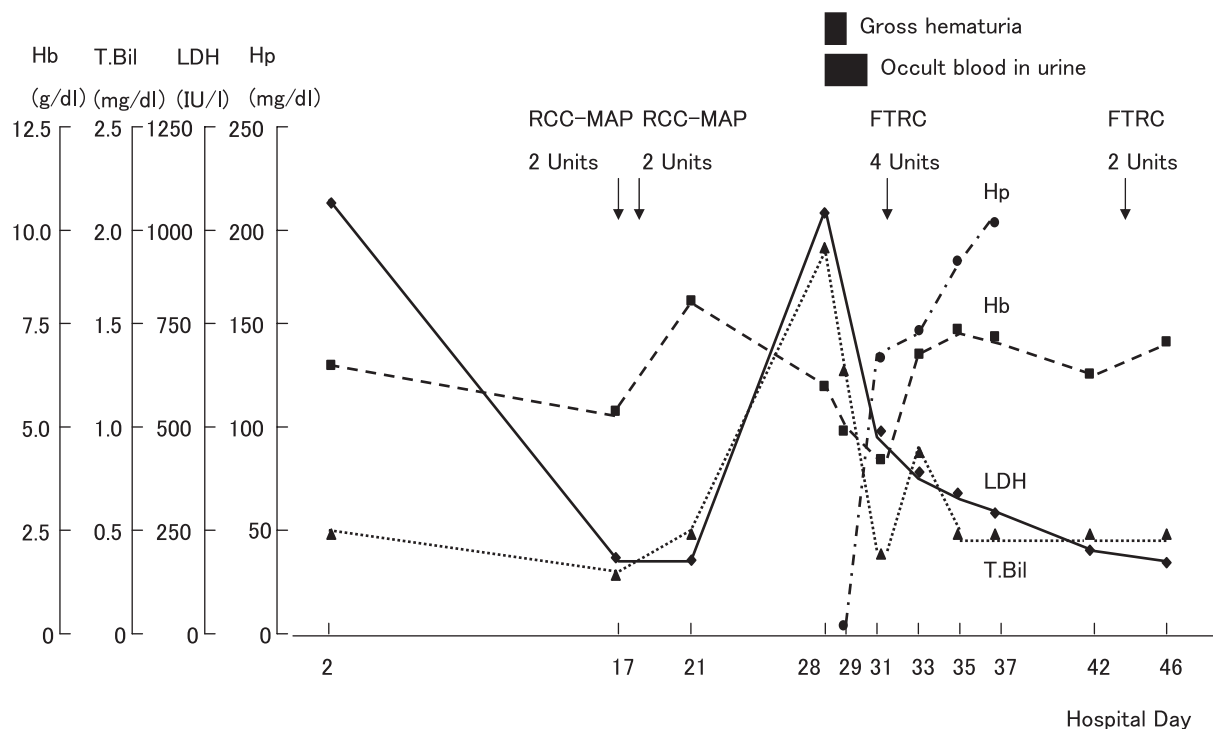


Fig. 1 Clinical course of laboratory examinations  
 Hp: Haptoglobin  
 RCC-MAP; Red cell concentrate with MAP solution  
 FTRC; Frozen thawed red cells

Table 1 Transfusion-related tests before and after transfusion

Transfusion-related tests	Before transfusion (sampling on 17th hospital day)	After transfusion (sampling on 29th hospital day)
Identification of unexpected antibodies to red cell antigens		
Immediate-spin	Negative	Anti-E
Bromeline	Negative	All red cell panels (1+ ~ 4+), Autologous control (0)
Ficin	Some red cell panels (1+), Autologous control (0)	NT
Alb-IAT	All red cell panels (1+)*, Autologous control (1+)	All red cell panels (4+), Autologous control (0)
PEG-IAT	All red cell panels (3+)*, Autologous control (1+)	All red cell panels (4+), Autologous control (0)
Direct antiglobulin test		
Polyspecific AHG	(1+)	(0)
Anti-IgG	(1+)	(w+)
Anti-C3b, C3d	(0)	(0)
Anti-C3d	(0)	(0)
Control	(0)	(0)
Eluate	NT	Negative**
Blood grouping	B, Dccee, NN, P <sub>1</sub> -, Le (a-b-), Jk (a+b+), Di (a+) Ss and Duffy antigen were not specifically discernible	NT

AHG; Antihuman globulin

NT; not tested

\* Post absorption using ZZAP-treated autologous cells showed the same reactions

\*\* Saline-IAT

して検査結果と副作用のリスクについて説明を行い、輸血後の経過観察を十分に行うように依頼した。埼玉医科大学病院で引き続き不規則抗体の精査を行ったが判定出来ず、東京都赤十字血液センターに精査依頼した。第28病日、赤ワイン色の肉眼的血尿と排尿痛が認

められ、Haptoglobin(Hp)5mg/dlと著減、LDH 1,034 IU/l、LDH分画はLDH1 32%、T.Bil 1.9mg/dlと上昇、検尿で潜血3+、赤血球1未満/HPFと溶血性変化が見られた。またBUN 11mg/dl、Creatinine 0.38mg/dlでその後も値の上昇は見られず、超音波検査で腎臓に

異常は認められなかった。ハプトグロビンの投与及び生食点滴により利尿が図られた。その後輸血による溶血反応は改善傾向を示したが、原疾患からの慢性炎症による鉄の利用障害もあり貧血は進行した。第30病日には抗E抗体及び抗Di<sup>b</sup>抗体が同定され、E抗原及びDi<sup>b</sup>抗原陰性で交差適合試験適合の解凍赤血球濃厚液(FTRC)が第32病日に4単位、第45病日に2単位輸血された。これらの輸血後は発熱、肉眼的血尿などの有害事象は見られなかった(Fig.1)。第39病日からは原発巣への放射線治療が開始され、ホルモン療法との効果により原発巣の腫瘍が縮小し、貧血の進行が緩徐になり輸血を必要とせず経過し、外来にて治療継続予定で退院となった。

## 方 法

不規則抗体スクリーニングは、オートビュー<sup>®</sup>Innova (Ortho-Clinical Diagnostics) を使用し、フィシン法とLISS-IAT (抗ヒトグロブリン抗体) を行った。交差適合試験は、生食法(直後判定)、プロメリン法及びAlb-IAT を用手法で行った。その他の検査は常法に従った。

## 結 果

### 1. 不規則抗体検査

第17病日に行われた輸血前不規則抗体検査のスクリーニングはフィシン法とLISS-IATで陽性であった。パネル血球とは、プロメリン法陰性、フィシン法で一部血球に反応したが特異性なし、Alb-IATとPEG-IATで自己対照を含む全ての血球と反応して高頻度抗原に対する抗体や温式自己抗体が疑われ、ZZAP処理自己血球で吸収処理後も反応は消失しなかった。直接クームス試験は、多特異性血清と抗ヒトIgG血清に陽性(1+)であった。主な血液型抗原は、B型、DCcee, P<sub>1</sub>-, Le(a-b-), Jk(a+b+), Di(a+), NNで、直接クームス試験陽性の影響がありSs抗原及びDuffy抗原の正しい判定は出来なかった(Table 1)。

### 2. 副作用検査

副作用発生後の第29病日に採取された検体に溶血は認められなかった。生食法で抗E抗体が同定された。プロメリン法、Alb-IAT及びPEG-IATでは全てのパネル血球に反応した。直接クームス試験は陽性(抗ヒトIgG, w+)で、DT解離を行ったが解離液はSaline-IATで陰性であった。第18病日に輸血されたRCC-MAPのRh血液型はDccEE, 第19病日に輸血されたRCC-MAPはDCcEeであった(Table 1)。

### 3. 東京都赤十字血液センターでの精査

副作用発生後の第29病日に採取された検体は、LISS-IATとフィシン法で自己対照及び全てのパネル血球と反応した。自己対照に比べパネル血球と強く反応して

いたことから、高頻度抗原に対する抗体が疑われ、血液型を調べたところ、抗Di<sup>b</sup>血清に陰性であった。7例のDi(b-)血球を用いてLISS-IAT、フィシン法を行ったところ、4例のDi(b-)E+血球と陽性で、抗Di<sup>b</sup>抗体以外に抗E抗体の混在が認められた。陰性であった3例のDi(b-)E-血球のうち、少なくとも1例はP<sub>1</sub>+, M+, S+, Le(a+), Le(b+), Fy(b+)であり、その他の同種抗体の混在は認められなかった。直接クームス試験は、抗IgGに反応し陽性(1+)となったが、解離液はLISS-IATで陰性であった。主な血液型は、DCcee, NNss, P<sub>1</sub>-, Le(a-b-), Fy(a+b-), Jk(a+b+), Di(a+b-), Xg(a+)であった。なお、副作用発生前の第25病日に採取された検体には抗Di<sup>b</sup>抗体のみ認められた。抗体価は、副作用発生前の第25病日採取検体で抗Di<sup>b</sup>抗体価はLISS-IATで8倍、副作用発生後の第29病日採取検体では抗Di<sup>b</sup>抗体価がLISS-IATで512倍、フィシン法で8倍、抗E抗体価がLISS-IATで4倍、フィシン法で32倍であった。

### 4. 交差適合試験

第18病日に輸血された製剤(RCC-MAP2単位)は適合、第19病日輸血製剤(RCC-MAP2単位)はAlb-IAT主試験で(w+)で不適合であった。第32病日輸血製剤(FTRC4単位)及び第45病日輸血製剤(FTRC2単位)は、適合であった。

## 考 察

初回輸血後10日目に抗E抗体及び抗Di<sup>b</sup>抗体が原因であったと考えられるDHTRが発生した。乏尿や無尿にはならず腎障害には至らなかった。副作用発生前の第25病日に採取された患者血清中には、抗Di<sup>b</sup>抗体(LISS-IATで8倍、東京都赤十字血液センター)のみ検出され抗E抗体は検出されなかった。副作用発生後の第29病日に採取された患者血清中の抗Di<sup>b</sup>抗体価(LISS-IATで512倍、東京都赤十字血液センター)は、上昇していた。第18病日輸血製剤(RCC-MAP2単位)及び第19病日輸血製剤(RCC-MAP2単位)共にE抗原陽性でDi<sup>b</sup>抗原不明であったため、これらの抗体がそれぞれどの程度関与したのか明確にすることが出来なかった。

抗E抗体が輸血副作用の原因となる頻度は高いが、抗Di<sup>b</sup>抗体については、症例数が少なく評価は困難とされている。Leqerらは、抗Di<sup>b</sup>抗体を保有した日本人男性が3単位のDi(b+)血の輸血を受けた後急性溶血は無かったが、フローサイトメトリー解析によってDi(b+)赤血球が患者血液中で約6日間循環し、その後循環血液中から除去されたことを報告している<sup>10)</sup>。上村らの症例は、輸血前の抗体スクリーニングと交差適合試験が陰性であった女性が、4日間で9単位のRCC-

MAPの輸血を受けてDHTRをきたし、急性腎不全に陥り血液透析を受けたが20日後に死亡している<sup>3)</sup>。遠藤らの症例は、基礎疾患に肝障害があり抗Di<sup>b</sup>抗体を保有していることが事前にわかっていた男性が、夜間の緊急手術のためやむをえず行われた大量のDi(b+)赤血球の不適合輸血により、術後8日目に高ビリルビン血症をきたし死亡した<sup>11)</sup>。

本症例は入院時より貧血を認めていたが、血液型及び不規則抗体検査依頼があったのが初回輸血日の前日であり、抗体の同定やそれに続く適合血の確保が出来なかった。不規則抗体検査において、自己対照が陽性であった為に自己抗体または同種抗体であったのか等の判断が困難であり、また抗体の反応性に特異性が認められなかったので、交差適合試験で反応が陰性または弱い製剤を選択した。副作用発生後の対応は臨床医と輸血部及び埼玉県赤十字血液センターが連携し迅速な対応をとることが出来た。高頻度抗原に対する抗体を保有する患者の輸血においては、適合血の確保に時間を要することもあり、輸血適応の確認、不適合輸血に伴う副作用発生時の対応などを臨床医と事前協議し、さらに迅速に適合血を確保する為にも血液センターとの連携強化を図ることが重要であると考えられた。また臨床医の不規則抗体と輸血副作用に対する認識不足がないように、輸血部からの医療安全委員会等と連携した情報提供や研修医に対する輸血部門研修等の教育活動を行うことが繰り返し必要と考えられた。

謝辞：不規則抗体の同定と輸血の対応に関し助言を頂いた東京都赤十字血液センターの内川誠先生と常山初江先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 前田平生, 遠山 博: Rh式血液型による副作用, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学, 改定第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 564—567.
- 2) 内川 誠: Diego血液型, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学, 改定第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 290—297.
- 3) 上村正己, 植野正秋, 清野詩子, 他: 抗Di<sup>b</sup>による遅発性溶血性副作用により急性腎不全に陥った1症例. 血液事業, 20: 37—40, 1997.
- 4) Ishimori T, Fukumoto Y, Abe K, et al: Rare Diego blood group phenotype Di(a+b-). I. Anti-Di<sup>b</sup> causing hemolytic disease of the newborn. Vox Sang, 31: 61—63, 1976.
- 5) Orlina AR, DiMauro J, Unger PJ: Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di<sup>b</sup>. Am J Clin Pathol, 71: 713—714, 1979.
- 6) Uchikawa M, Shibata Y, Tohyama H, et al: A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Di<sup>b</sup> antibodies. Vox Sang, 42: 91—92, 1982.
- 7) Win N, Madon B, Harrison C, et al: Management of pregnancy complicated by anti-Di<sup>b</sup>. Transfusion, 43: 1642, 2003.
- 8) 市川友則, 本間英和, 本澤志方, 他: Di<sup>b</sup>血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の1症例. 日本小児科学会誌, 108: 997—1000, 2004.
- 9) 常山初江: Diego血液型とその抗体(抗Di<sup>a</sup>抗体, 抗Di<sup>b</sup>抗体). 日本臨床, 63(増刊号7): 692—694, 2005.
- 10) Leqer R, Arndt P, Co A, et al: Clinical significance of an anti-Di<sup>b</sup> assessed by Flowcytometry. Immunohematol, 13(3): 93—96, 1997.
- 11) 遠藤 剛: 緊急手術のため行ったDi<sup>b</sup>不適合輸血により高ビリルビン血症を起こした症例, 編者 大戸 齊, 金光 靖, 佐藤進一郎, 他, 症例に学ぶEBM指向輸血検査・治療, 医歯薬出版, 東京, 2005, 18—21.

## **DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION (DHTR) DUE TO ANTI-E AND ANTI-Di<sup>b</sup> ANTIBODIES: A CASE REPORT**

*Shinji Matsumoto, Mariko Okawa, Mai Tsunoda, Yuko Harada, Aki Ojima, Kenji Tamae, Takashi Tanazawa, Mitsue Hirayama, Eriko Shoda and Kenji Ikebuchi*

Division of Cell Transplantation and Transfusion, Saitama Medical University International Medical Center

### **Abstract:**

A 53-year-old female experienced delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR). A fall in hemoglobin (Hb) in this patient required red cell concentrate (RCC) transfusion. Prior to the transfusion, screening for unexpected antibodies to red cell antigens revealed a positive reaction toward all red cell panels as well as to the autologous control. Crossmatching test-compatible RCC and weakest-positive RCC were selected, then transfused. Ten days after transfusion, a large fall in Hb occurred with red-brown urine. Clinical laboratory tests demonstrated hemolysis including high titer LDH and low haptoglobin (Hp) level. The sample was sent to Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center where the presence of anti-Di<sup>b</sup> and anti-E antibodies was confirmed. Antigen-selected crossmatching test-compatible frozen thawed red cells (FTRC) were transfused with good recovery of Hb without adverse reaction. This case emphasizes that a good partnership should be established among physicians, transfusion medicine department staff, and the blood center to maintain safe transfusion therapies.

### **Keywords:**

Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR), Anti-E, Anti-Di<sup>b</sup>