

## 血小板製剤輸血後に不規則抗体が検出された2症例

吉居 真由<sup>1)</sup> 山口 恭子<sup>1)</sup> 池松 陽子<sup>2)</sup> 江頭 貞臣<sup>1)</sup> 豊嶋 崇徳<sup>2)</sup>  
赤司 浩一<sup>2)</sup>

血小板製剤輸血後に不規則抗体が陽転した2症例を経験したので報告する。

2症例とも輸血前検査では不規則抗体スクリーニングは陰性であったが、血小板製剤輸血後の検査で不規則抗体が陽性となった。症例1では抗Jk<sup>b</sup>、症例2では抗Eが同定された。輸血した血小板製剤のドナーは、それぞれJk(b+), E(+)であったことから、輸血した血小板製剤中に含まれる微量な赤血球により抗体が産生されたか、あるいは二次免疫応答が生じて再活性化されたことが考えられる。

通常、不規則抗体陽性患者への血小板製剤輸血については適合血の選択を行っていないが、今回のように抗体を産生、再活性化する可能性があるため、今後十分な注意が必要である。

また、特にKidd式のように抗体価が低下しやすい抗体は、輸血前検査で不規則抗体が見逃されることがあり、輸血前検査で検出感度以下になった場合や、転院した場合であっても適合血が選択できるように、情報が共有化されることが望まれる。

キーワード：血小板製剤輸血、不規則抗体、混入赤血球

### はじめに

現在、不規則抗体陽性者に対する血小板製剤輸血に際して、特に抗原陰性血の選択は行っていない。しかし、血小板製剤中には少量の赤血球が含まれており、これまでも血小板製剤輸血後に抗Dや抗Eを産生したという報告が多数ある<sup>1)~3)</sup>。

Kidd血液型に対する抗体(抗Jk<sup>a</sup>、抗Jk<sup>b</sup>)は、主に輸血や妊娠によって産生されるIgG免疫抗体であり、間接抗グロブリン試験で検出される。しかし、抗体が検出されても数カ月後には抗体価が検出感度以下に低下しやすく、輸血前検査で見逃されることがある。輸血による二次免疫応答によって抗体価が急激に上昇すると、遅発性溶血性輸血副作用(delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR)が起こる可能性があるため、抗Jk<sup>a</sup>、抗Jk<sup>b</sup>はその原因抗体として重要である<sup>4)</sup>。

抗Eは、Rh血液型に対する抗体でKidd式と同様に臨床的意義のある抗体である。抗Eは、本邦において最もよく遭遇する不規則抗体であるが、これはE抗原がRh血液型の中でD抗原に次いで免疫原性が強く、またRhE陰性者とRhE陽性者の割合がほぼ同率であることから、RhE陰性者が感作を受ける機会が多いためといえる<sup>5)</sup>。

今回、我々は血小板製剤輸血後にそれぞれ抗Jk<sup>b</sup>、抗Eが検出された2症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例1：65歳女性、妊娠歴あり。過去に乳癌手術を受けており、輸血を受けた可能性はあるが詳細は不明であった。C型肝炎ウイルスに感染しており、その治療目的で当院にて加療中であった。脾臓機能亢進に伴い血小板数 $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで減少したため、2010年1月に輸血前検査を行い、翌日に血小板10単位を輸血した。その後も血小板数減少の状態が続いており、同年3月に、脾臓摘出術のため赤血球製剤と血小板製剤が依頼され、再び輸血前検査を行ったところ、不規則抗体が陽性となり、精査により抗Jk<sup>b</sup>が同定された。

症例2：83歳男性、20年以上前に輸血歴あり。1998年、肝右葉に肝細胞癌を認めたため肝動脈塞栓術を施行し、その後再発はなく、外来にて経過観察中であった。2010年6月、MRIにて肝細胞癌の再発を認めたため、当院に入院となった。血小板数 $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値のため輸血が必要となり、輸血前検査を行い、翌日に血小板10単位を輸血した。その後、外来にて経過観察中に肝腫瘍マーカー上昇を認め、再入院となった。同

1) 九州大学病院検査部

2) 九州大学病院遺伝子・細胞療法部

〔受付日：2011年3月16日、受理日：2011年7月11日〕

Table 1 Tests before and after transfusion

Patient	Case 1			Case 2		
	2003/1	2010/1	2010/3	2000/10	2010/6	2010/9
Saline	NT	NT	(-)	NT	NT	(-)
LISS-IAT	(-)	(-)	(1+)	(-)	(-)	(3+)
PEG-IAT	NT	NT	(1+)	NT	NT	(2+)
DAT	NT	NT	(-)	NT	NT	(-)

NT: Not tested

IAT: Indirect antiglobulin test

DAT: Direct antiglobulin test

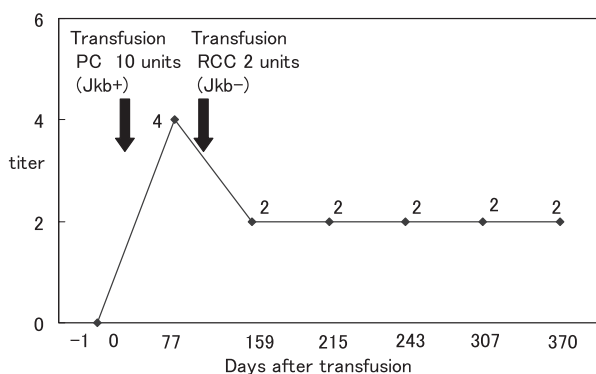


Fig. 1 Changes in antibody titer (Case 1)

PC: Platelet concentrate

RCC: Red cell concentrate

年9月の検査で不規則抗体が陽性となり、精査により抗Eが同定された。

## 方 法

### 1. 血液型検査

ABOカセットを用い、自動血液型判定装置オートビュー（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）を使用し、判定した。

### 2. 不規則抗体スクリーニング検査

IgGカセットを用い、自動血液型判定装置オートビュー（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）を使用し、LISS-IAT（low ionic strength saline-indirect antiglobulin test）法で判定した。血球試薬はバイオビュースクリーンJ（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）を用いた。

### 3. 不規則抗体同定検査

パネル血球を用い、生食法（直後判定）、PEG-IAT（polyethyleneglycol-indirect antiglobulin test）法にて判定した。パネル血球はリゾブルパネルC（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）を用いた。

### 4. 直接抗グロブリン試験

クームス血清バイオクロン、抗ヒトIgG血清、バイオクロン抗C3d、およびバイオクロン抗C3b、

C3d（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）を用い、試験管法で行った。

### 5. 抗Jk<sup>b</sup>、抗E抗体価の測定

抗Jk<sup>b</sup>抗体価はJk（a-b+）のO型赤血球、抗E抗体価はR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>（ccDEE）のO型赤血球を使用した。カセット法にてLISS-IAT法で抗体価の測定を行い、バイオビュー（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社）にて判定した。

## 結 果

症例1：患者の主な血液型はA型、CcDEe、Kidd血液型Jk（a+b-）であった。2003年1月および2010年1月の検査では不規則抗体スクリーニングは陰性であった。2010年1月の検査翌日に血小板10単位を輸血した。同年3月の不規則抗体検査の際、生食法で陰性、LISS-IAT法、PEG-IAT法で（1+）の凝集を認めた。精査により抗Jk<sup>b</sup>と同定され、直接抗グロブリン試験は陰性であった（Table 1）。このときの抗体価は4倍で、輸血後370日目には2倍になっていた（Fig. 1）。輸血した血小板製剤のドナーのKidd血液型を血液センターに確認したところ、Jk（a+b+）であった。同年3月、術中にJk（b-）の赤血球製剤2単位を輸血した。その後、外来で経過観察中である。

症例2：患者の主な血液型はB型、CCDeeであった。2000年10月および2010年6月の検査では不規則抗体スクリーニングは陰性であった。2010年6月の検査翌日に血小板10単位を輸血した。同年9月の不規則抗体検査の際、生食法で陰性、LISS-IAT法、PEG-IAT法で（2+）～（3+）の凝集を認めた。精査により抗Eと同定され、直接抗グロブリン試験は陰性であった（Table 1）。このときの抗体価は16倍で、輸血後209日目には4倍になっていた（Fig. 2）。また、輸血した血小板製剤のドナーのE抗原を血液センターに確認したところ、E（+）であった。

## 考 察

今回2症例とも不規則抗体が陽転したが、当院で輸

血したのは血小板製剤のみで、数年前に行った初回検査以降は他院における輸血歴もなかった。

これまでも血小板製剤輸血後に不規則抗体が産生されたという報告があり、特にD抗原は免疫原性がきわめて強いため、抗Dについての報告が多い<sup>1)~3)</sup>。RhD陰性患者にRhD陽性赤血球を0.5~1.0ml輸血したときに抗Dを産生する頻度を約50%としたとき、抗Eの場合は約1.7%、抗Jk<sup>b</sup>では約0.03%であるといわれている<sup>6)</sup>。血小板製剤を輸血した際の抗体産生頻度はより低いものと考えられる。

Rh抗原やKidd抗原は赤血球に局限した糖蛋白であり、血小板上には存在していない。輸血した血小板製

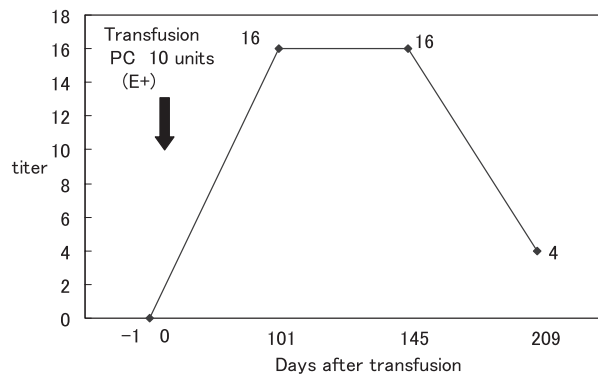


Fig. 2 Changes in antibody titer (Case 2)  
PC: Platelet concentrate

剤のドナーがそれぞれJk (b+), E (+)であったことから、血小板製剤中の混入赤血球により初めて抗体が産生されたか、あるいは二次免疫応答によって再活性化されたことが考えられる。

現在、血液センターから供給される10単位血小板製剤中に混入する赤血球数は2万/ $\mu$ l以下と規定されている(Fig. 3)。しかし、実際には肉眼所見により赤血球の混入が多いと思われる製剤は供給されていないことから、普段使用されている製剤中の赤血球量はかなり微量である。しかし一方で成分献血血小板製剤中に約800/ $\mu$ lの赤血球が含まれていたという報告や<sup>7)</sup>、血小板製剤中の混入赤血球によって、一次免疫応答や二次免疫応答が生じたという報告もある<sup>1)~3)</sup>。また、より赤血球の混入が少ない新鮮凍結血漿輸血後に抗体が産生された症例も報告されている<sup>8)</sup>。

今回の患者の場合、症例1では妊娠歴があり、過去の手術時に輸血を受けた可能性もあることから、検出感度以下までに低下していた抗Jk<sup>b</sup>に二次免疫応答が生じ、抗体価が再上昇したために再び検査で検出可能となったと考えた。症例2では、20年以上前の輸血の際に一次感作を受けており、血小板製剤輸血によって再び抗体価が上昇した可能性が高いと考えた。

一般に、二次免疫応答は一次免疫応答に比べ速やかに反応し、抗体の産生量も多く、持続時間も長くなる。一次免疫応答でIgG抗体が産生されるのには数日~数

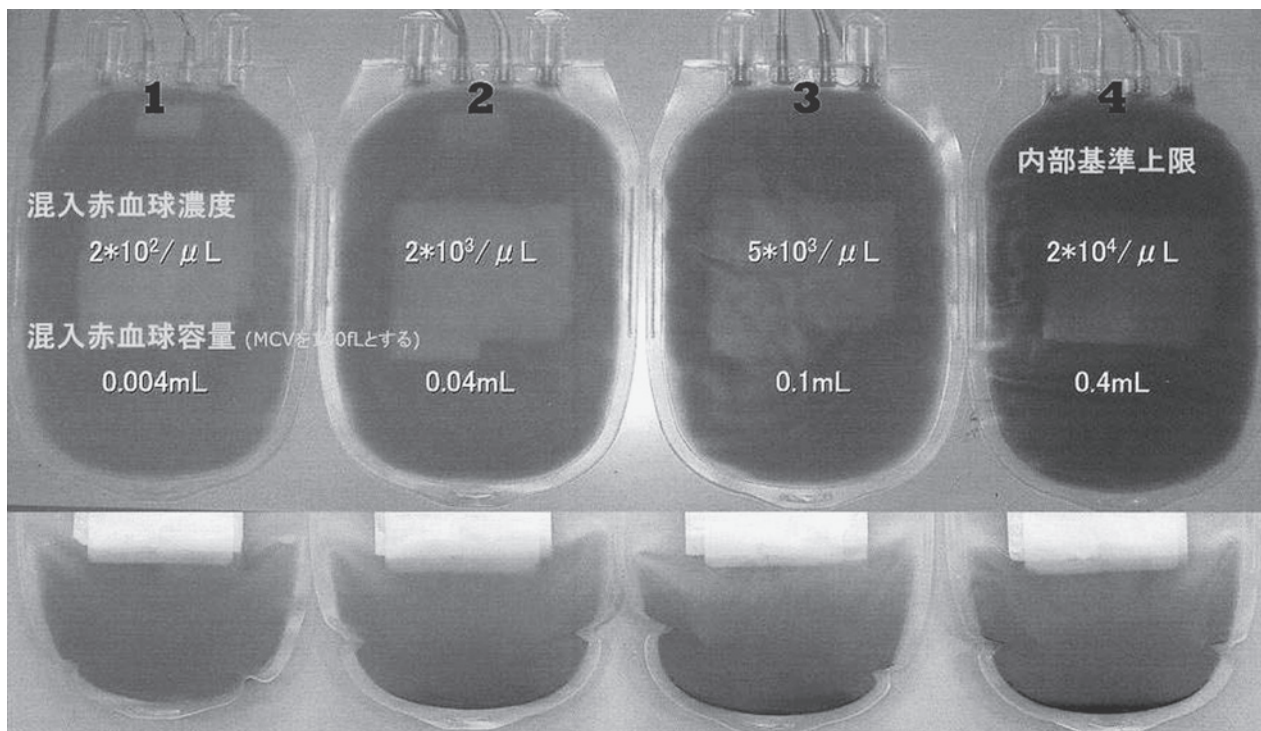


Fig. 3 Appearance and red blood cell contamination in platelet concentrate.

No.1 ~ No.4 show the difference in appearance of mixed red blood cells. Upper limit of platelet concentrate supplied by Japanese Red Cross Blood Center is No.4.

週間必要なのに比べ、二次免疫応答では数時間～1日以内である<sup>9)</sup>。今回の場合は、過去の輸血や出産後の不規則抗体の有無が不明であること、さらに不規則抗体を検出したのが血小板輸血後、数週間経過してからであったことから、一次免疫応答が生じた可能性も完全には否定できない。なお、2症例とも血小板輸血後、特に溶血所見や副作用は認められなかった。

## まとめ

今回の2症例では、血小板製剤中に混入する微量な赤血球によって抗体が産生された可能性があり、溶血性輸血副作用の原因として重要な抗Jk<sup>b</sup>、抗Eと同定された。

輸血療法の実施に関する指針では、「患者がRho(D)陰性で将来妊娠の可能性のある患者に血小板輸血を行う場合には、できるだけRho(D)陰性由来のものを用いる」とされている<sup>10)</sup>が、不規則抗体陽性患者の血小板製剤輸血に際して抗原陰性血の選択は行っていない。しかし、今回のように微量な赤血球で抗体が産生される可能性もあるため、不規則抗体検出歴がある患者の血小板輸血に際しては十分注意し、できるだけ赤血球の混入の少ないものを依頼するといった対応も必要ではないかと考える。

また、赤血球製剤輸血前の検査で臨床的に重要な不規則抗体が見逃された場合、遅発性溶血性輸血副作用が生じる可能性がある。今後、不規則抗体検出歴のある患者や稀な血液型の患者が、他病院で輸血を行う場合や緊急時であってもより安全な輸血を行うことができるように、輸血カード等<sup>11)12)</sup>により情報が共有化されることが望まれる。

謝辞：本論文作成にあたり、ご協力頂いた当院肝臓・脾臓・胆道内科所属、加藤正樹先生、高尾信一郎先生に深謝致します。また、資料を提供していただいた福岡県赤十字血液センターの方々に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Bartley A.N., Carpenter J.B., Berg M.P.: D+ Platelet transfusion in D-patients: cause for concern? *Immunohematology*, 25: 5—8, 2009.
- 2) 西田一雄, 田口淳一, 名雲英人, 他: Rho(D)陰性患者に対するRho(D)陽性血小板輸血についてのアンケート調査. *日本輸血学会誌*, 39: 872—876, 1993.
- 3) Kitazawa J., Nollet K., Morioka H., et al: Non-D Rh antibodies appearing after apheresis platelet transfusion: stimulation by red cells or microparticles? *Vox Sang*, 100: 395—400, 2011.
- 4) 日本臨床衛生検査技師会: 血液型と抗体. *新輸血検査の実際* 初版, 東京, 2009, 5—21.
- 5) 伊藤道博: Rh血液型. *Medical Technoligy 輸血検査のすべて*, 31: 1480—1490, 2003.
- 6) 矢田純一: 医系免疫学, 第3版, 中外医学社, 東京, 1993, 338—344.
- 7) 阿蘇秀樹, 清水敦子, 小川忠快, 他: 当センター製造濃厚血小板(PC)中の混入赤血球数等について. *血液事業*, 15: 162—163, 1992.
- 8) Liu F., Zhou F.Y., Hu L.H.: RBC alloimmunization is an important complication of FFP transfusion: A case report of immune anti-D induced by apheresis fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol*, 16: 400—403, 2009.
- 9) 柴田洋一: *Technical Manual 13TH Edition* (日本語版), オリパス光学, 東京, 2002, 254—255.
- 10) 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 輸血療法の実施に関する指針 (改訂版), 2007.
- 11) 北澤淳一, 猪股真喜子, 山口千鶴, 他: 携帯「不規則抗体カード」が輸血副作用防止に有効であった1例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 54: 503—506, 2008.
- 12) 東谷孝徳, 川野洋之, 小川美津子, 他: 久留米大学病院における不適合輸血の実態とその対策. *日本輸血学会雑誌*, 46: 443—448, 2000.

## POSITIVE REACTION OF IRREGULAR ANTIBODIES AFTER PLATELET CONCENTRATE TRANSFUSION: TWO REPORTS

*Mayu Yoshii<sup>1)</sup>, Kyoko Yamaguchi<sup>1)</sup>, Yoko Ikematsu<sup>2)</sup>, Sadaomi Egashira<sup>1)</sup>,  
Takanori Teshima<sup>2)</sup> and Koichi Akashi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Cellular and Molecular Medicine, Kyushu University Hospital

### **Abstract:**

We report two cases of irregular antibodies detected after platelet concentrate transfusion.

Pre-transfusion antibody testing was negative in both cases. However, we detected anti-Jk<sup>b</sup> in case 1, and anti-E in case 2 after platelet concentrate transfusion. The platelet donor was Jk(b +) in case 1, and E(+) in case 2. Therefore, in both cases, a very small amount of red blood cell contamination in platelet concentrate might have caused a primary or secondary immune response.

Usually, we do not choose compatible blood in platelet concentrate transfusion to irregular antibody-positive patients, but sufficient attention should be given to platelet concentrate transfusion in future.

In addition, irregular antibodies with titers which are easy to decrease may be overlooked by pre-transfusion antibody testing.

We look forward to the spread of blood transfusion cards which allow the selection of compatible blood even if irregular antibodies are present at below detectable levels or pre-transfusion antibody testing or when a patient is transfused at another hospital.

### **Keywords:**

platelet concentrate transfusion, irregular antibody, red blood cell contamination