

抗 C4 抗体を有し新鮮凍結血漿の投与でアナフィラキシー様反応を来した 1 例

鬼松 幸子¹⁾ 内田 立身²⁾ 氏家 知佳¹⁾ 山本 直子¹⁾ 船本 康申¹⁾
 小河 敏伸³⁾ 本田 豊彦³⁾

新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma : FFP) の投与によりアナフィラキシー様反応を来し、検索の結果、抗 C4 抗体 (IgG クラス) が関与した可能性が示唆された症例を経験した。さらに本例では輸血後にトリプターゼ値上昇、好酸球増多があり IgE 値が高く、好酸球・好塩基球・肥満細胞の脱顆粒により生じた mediator によるアナフィラキシー様反応を起こした可能性も示唆された。

症例は 79 歳男性、胃癌と胆石症のため、胃全摘および胆嚢摘出術が施行された。手術中の総出血量が 1,282ml、縫合部に出血傾向を認めたため、術後に照射赤血球濃厚液 (Red Cell Concentrates : RCC) 4 単位を輸血し、その後 FFP 4 単位の輸血を施行した。2 本目の FFP 投与開始 30 分後に蕁麻疹が出現したため直ちに輸血を中止し、電解質輸液に置換した。さらに頻脈と酸素飽和度 (SpO₂) の低下を認めたため、酸素マスクを装着し全身管理を行いながら経過観察した。翌朝には SpO₂ は 96% まで回復し、全身状態も改善した。

輸血で認められるアナフィラキシーの原因は完全には解明されておらず成因を特定することは困難な場合が多いが、本例は原因の検索を行うことにより発生機序が推定された例と考えられ、ここに報告した。

キーワード：アナフィラキシー様反応、抗 C4 抗体、補体活性化、Chido/Rodgers, IgE

緒 言

非溶血性輸血副作用は、輸血副作用のうちで最も頻度の高い副作用で、発熱、蕁麻疹といった軽度のものから、アナフィラキシーショックを伴うものまでさまざまなものがある。赤血球及び血小板濃厚液、あるいは血漿の輸注に続いておこるアナフィラキシーは、IgE が関与し、皮膚の紅潮、血圧低下、前胸部痛、呼吸困難が輸血後数秒から数分でおこるアナフィラキシー反応と、IgE 以外の IgG・補体・免疫複合体が関与するアナフィラキシー様反応がある¹⁾。

今回我々は、FFP 輸血中に抗 C4 抗体が関与したと思われるアナフィラキシー様反応を来した症例を経験した。抗 C4 抗体 (IgG) が FFP に含まれる補体成分と免疫複合体を産生し、補体が活性化されてアナフィラキシー様反応の発現がみられたことが推定された。さらに本例では元来アレルギー素因があり、輸血後にトリプターゼ値が上昇、著明な好酸球増多があり、IgE 値が高く、好酸球・好塩基球・肥満細胞の脱顆粒に伴う mediator によるアナフィラキシー様反応を起こした可能性も示唆された。抗 C2, C4 抗体と蕁麻疹や痒みの輸血副

作用の間に有意な関連を認めることが報告されているが、これらの抗体によってアナフィラキシーを来した報告はない²⁾。非溶血性輸血副作用のほとんどが軽症のことが多く、病院輸血部門や血液センターに報告されることなく処理されている場合が多いため、大部分は原因が特定されていない。本症例はその発生機序を解明する上で貴重であると思われるのでここに報告する。

症 例

患者：79 歳男性、身長 170cm、体重 55kg、血液型 A 型 RhD (+)、不規則抗体陰性。

既往歴：胆石症。10 年前より花粉症。

現病歴：2011 年 10 月に Borrmann V 型胃癌と診断され、化学療法 (5FU 代謝阻害薬 (TS-1) + シスプラチン) 2 クール施行したところ、副作用と思われる汎血球減少と DIC を発症し、貧血が増悪したため同年 12 月 17 日に RCC 4 単位を初回輸血として施行した。この時、輸血副作用は認められなかった。

翌年 1 月 17 日胃全摘術および胆嚢摘出術が施行された。

1) 社医) 大樹会回生病院臨床検査部

2) 社医) 大樹会回生病院血液内科

3) 香川県赤十字血液センター

[受付日：2012 年 5 月 7 日、受理日：2012 年 9 月 4 日]

Table 1 Laboratory finding through pre- and post-transfusion

	Normal value	2012.1.10	2012.1.18	2012.1.19	2012.2.25	2012.5.17
CBC						
WBC (μ l)	4,000—8,000	6,500	8,400	9,700	10,800	3,500
Neutrophil (%)	42—75	48.0		76.4	26.0	45.0
Eosinophil (%)	0.0—10.0	19.0		4.3	51.0	11.0
Basophil (%)	0.0—1.0	3.0		0.1	1.0	1.0
Lymphocyte (%)	20.0—50.0	24.0		14.5	17.0	37.0
Monocyte (%)	1.0—10.0	5.0		4.7	5.0	5.0
RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	410—530	313	248	243	337	200
Hb (g/dl)	14.0—18.0	10.5	8.4	8.2	11.6	8.1
PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	13.0—40.0	15.0	13.5	11.5	15.0	16.7
Chemistry						
C3 (mg/dl)	84—151				82	87
C4 (mg/dl)	16—45		16.1		27.1	30
IC (μ g/dl)	0.0—3.0				≤ 1.5	≤ 1.5
IgA (mg/dl)	126—517				184	
IgG (mg/dl)	880—1,800				1,433	
IgM (mg/dl)	52—270				85	
IgE (IU/ml)	0—173				3,860	2,860
CRP (mg/dl)	0.0—0.3	0.3	7.6	13.0	0.7	
Anti-C4-antibody	(-)		(-)	(+)	(+)	
Tryptase (μ g/l)	2.1—9.0		3.8	9.7		

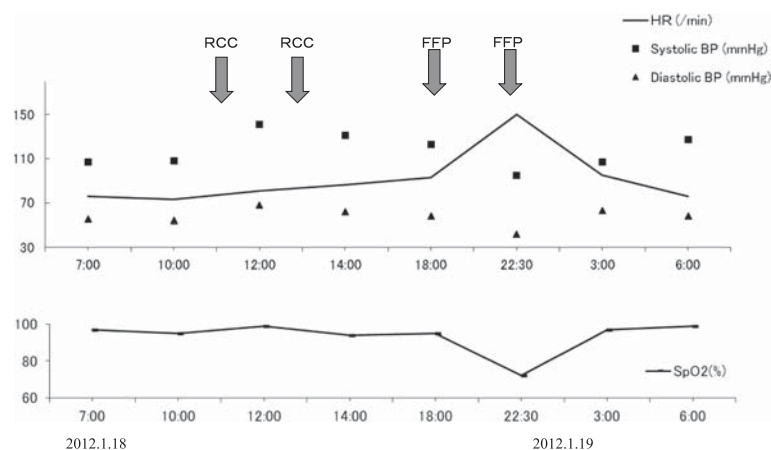


Fig. 1 Clinical course

BP: blood pressure, HR: heart rate, RCC: red cell concentrates, FFP: fresh frozen plasma

手術後経過：血球算定および生化学検査所見を Table 1 に、臨床経過を Fig. 1 に示した。

手術中の総出血量が 1,282ml で、翌 18 日のヘモグロビン (Hb) 値が 8.4g/dl であったため、10 時 30 分から RCC4 単位を 1 本 1~2 時間の速度で副作用もなく投与し終えた。縫合部に出血傾向を認めたため、RCC 投与後 18 時から FFP2 単位を投与、続いて 22 時から FFP 2 単位を追加で投与開始したところ、30 分後に掻痒感を訴え始めて蕁麻疹が出現した。直ちに輸血を中止し、電解質輸液（乳酸リンゲル液）に置換して経過観察していたが、呼吸困難が出現して SpO₂ が 72% に低下したため、酸素 5l マスクで酸素投与を開始した。この時点

の脈拍数は 150/min、血圧 95/42mmHg、体温は 37℃ 台であった。その後酸素 3l に減量し、全身管理を行いながら経過観察していたが、19 日の朝 6 時には呼吸状態が安定したため酸素マスクを外した。酸素投与終了後、SpO₂ は 96% に回復しており全身状態も安定した。その後 20 日の検査で Hb が 7.9g/dl に低下していたため RCC4 単位を追加投与したが、輸血副作用は認められなかった。

原因検索

日本赤十字社への副作用報告に基づき、発症前後の患者血液と輸血された FFP2 製剤のパイロットチュー

ブを香川県赤十字血液センターに送付して原因の検索を依頼した。

1. 抗血漿蛋白抗体(ELISA法, ウェスタンブロット法): IgA, C9, ハプトグロビン, セルロプラスミン, α 2-マクログロブリンに対する抗体は, 輸血前および輸血後患者検体でいずれも陰性であった。

抗C4抗体は輸血前(1/18)は陰性であったが輸血後(1/19)の検体では弱陽性であった。1/20の7時採血血清と3/9の10時採血血清を用いたC3, C4感作赤血球との反応(PEG-IAT法)は陰性であったことから, 抗Chido, 抗Rodgersの存在は否定された。輸血用FFP製剤2本に関しては抗C4抗体は陰性であった。翌月2/25の患者検体にて再度検査を依頼したが, やはり抗C4抗体は弱陽性に検出された。

2. 血漿蛋白欠損検査(ネフェロメトリー法, ELISA法): IgA, C4, C9, ハプトグロビン, セルロプラスミン, α 2-マクログロブリンの有無を患者検体について確認したところ, いずれも陽性であった。C4含有量は16.1 mg/dl(参考基準値: 16~45mg/dl)と正常下限値まで低下していた。

3. トリプターゼ(蛍光酵素免疫法): 輸血前検体では3.8 μ g/lであったが, 輸血後検体では9.7 μ g/lと5 μ g/l以上の上昇が認められた。

自験例は掻痒感, 蕁麻疹のアレルギー症状を初発としており, TACOやTRALIは否定的と思われた。

考 察

非溶血性輸血副作用は, 輸血副作用のうちで最も頻度が高く, そのうち赤血球及び血小板濃厚液, あるいは血漿の輸注に続いておこるアナフィラキシーはIgEが関与するアナフィラキシー反応と, IgG・補体などが関与するアナフィラキシー様反応がある¹⁾。とくにIgA欠損例において, 輸注されたIgAと受血者血漿中の特異的IgGである抗IgA抗体の反応によるアナフィラキシー様反応はよく知られている。このほか, アナフィラトキシンである活性化された補体成分(C3a, C4a, C5a)による免疫複合体の関与¹⁾や補体各成分の欠損²⁾, von Willebrand因子欠損³⁾, ハプトグロビン欠損⁴⁾などの報告があるが, 多くは検索によっても原因が不明のまま終わる場合が多い。

アナフィラキシーショックのような重篤な副作用の発症頻度は低く, 外国では20,000回の輸血で1回程度⁵⁾, わが国の調査ではアナフィラキシー反応, アナフィラキシー様反応を合わせて血小板製剤で0.0276%, 血漿製剤で0.0011%と言われている⁷⁾。

抗C4抗体による重篤な副作用はFFPとプロトロンビン複合体(PPSB)の投与で呼吸困難, 血圧低下, 発熱の症状を来し, その成因として抗C4抗体(IgG)が

補体C4と反応することによることが示されている⁸⁾。補体C4は血清型として知られるChido(Ch)/Rodgers(Rg)血液型との関連があり, この報告の抗体はRodgersに特異性を有していた(Ch+/Rg-)。その後, Chidoに特異性を有する例も報告された³⁾。健常人におけるCh-, Rg-の割合は, それぞれ1.7%, 3%, 日本人の検索でCh-が2.6%といわれ⁸⁾⁹⁾97%以上がCh+/Rg+であることから, C4を含む血漿成分はほとんどがCh+/Rg+で, その輸注による抗C4抗体獲得の頻度は高い。わが国ではハプトグロビン¹⁰⁾, IgA, C9¹¹⁾欠損によるアナフィラキシー様反応の報告はあるが, C4欠損による報告はない。一方, 非溶血性輸血副作用を起こした患者で検出された抗血漿タンパクIgG抗体の調査では, 抗C4抗体は0.4%(16/4,600例)に見られている¹⁰⁾。林らも非溶血性輸血副作用のうち蕁麻疹, 痒みと抗C2, C4抗体の関連を調査し, 副作用発症者の方が陽性率が高いことを報告しているが, いずれもアナフィラキシーを来したものの報告はない²⁾。またこれらの報告例で抗C4抗体が生じた理由については不明である²⁾¹⁰⁾。自験例は抗C4抗体の存在によってアナフィラキシーを来しているが, 検索の結果, 抗Chido, 抗Rodgersの存在は否定的で, 患者はCh+/Rg+と考えられる。患者抗C4抗体(IgG)はアナフィラキシー様反応発症時の血清中で検出されたが, 副作用消失4週間後にも存在しており, FFP製剤自体には認められないことから患者本人が有しているものと考えられる。

アナフィラキシー様反応と補体の関連については, von Willebrand(vW)病の例において補体系の活性化が主たる可能性であることが論じられている⁴⁾。すなわち, 第VIII-vW因子の投与によってIgG抗vW因子抗体が生じ, 補体が活性化されC3, C4, C5より生じたC3a, C4a, C5aがアナフィラトキシンとして作用し, 血管の透過性亢進, 平滑筋の収縮をきたしてアナフィラキシー様反応の発現をみるというものである。自験例でも, 補体C1q, C3低下, C4低下傾向がみられたことから抗C4抗体(IgG)の生成などが誘因となって補体古典的経路の活性化が起こりアナフィラキシー症状の発現がみられたことが推定される。抗C4抗体の補体活性化についてはC4不完全欠損において免疫複合体の形成が起こり易く, 全身性エリテマトーデスに進展することが多いとの報告があり¹²⁾, 自験例でも免疫複合体の生成が補体古典的経路の活性化に至ったことが類推され興味深い。

さらに, 自験例では肥満細胞の脱顆粒の有用な指標であるトリプターゼ値が輸血後に増加していたことが注目される¹³⁾。自験例では元来アレルギー素因があり, 著明な好酸球増多を認め, IgE値が高く, 好酸球・好塩基球・肥満細胞の脱顆粒により生じたmediatorによる

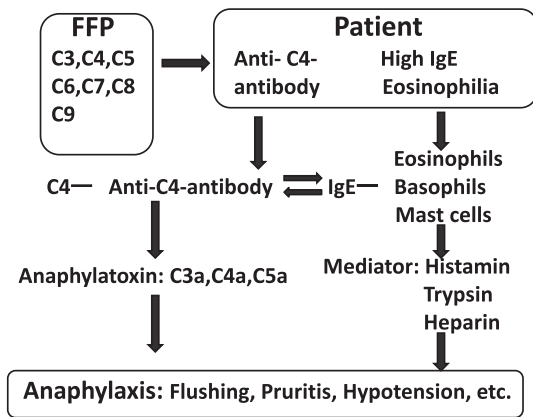


Fig. 2 Mechanism of anaphylaxis in this patient. The fourth complement (C4) in FFP reacts with anti-C4-antibody and the activation products in the complement cascade appear as anaphylatoxins (C3a, C4a, C5a), which provoke the anaphylaxis. In addition, IgE antibodies bind the eosinophil, basophil and mast cell surface and anaphylactic degranulation is triggered. The sudden massive release of mediators from these cells is thought to provoke immediate hypersensitivity reactions such as flushing, pruritis and hypotension.

アナフィラキシー様反応を起こした可能性が示唆される。肥満細胞の顆粒は、血管の透過性を亢進するヒスタミン、アナフィラキシーを起こす好酸球を増加させる遊走因子 (eosinophil chemotactic factor)、抗トロンビン作用をもつヘパリンなどの生物学的活性物質を多く含んでおり、C3a、C4a、C5aのアナフィラトキシンの生成やIgEとアレルゲンの反応によって顆粒内物質が細胞外に放出され、細気管支の攣縮、血管透過性の亢進、血小板凝集によるセロトニンの放出が起こり、アナフィラキシーに至ったと考えられる¹⁴⁾(Fig. 2)。今後の対応として、自験例へのFFPと血小板濃厚液の投与は禁忌である。赤血球濃厚液のうち「赤血球MAP製剤」は、抗Chido抗体を有する例で副作用を生じていない報告例^{15)~17)}や自験例でのその後の投与で副作用は生じていない点から差し支えないと思われる。また好酸球増多やIgE高値を有する例は軽微な副作用に留まらず、IgG抗体による補体古典的経路の活性化が関与するアナフィラキシー様反応を来す可能性があるので注意が必要と思われる。

文 献

1) Stack G, Pomper GH: Febrile, allergic and non-immune transfusion reaction. In: Simen TL, et al, eds, Rossi's Principles of Transfusion Medicine, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1996, 837—840.

- 2) 林 悟, 清川知子, 青地 寛, 他: 非溶血性副作用と抗血漿蛋白抗体: 特に蕁麻疹, 痒みと抗C・抗C4抗体について. 日本輸血学会雑誌, 44: 489—495, 1998.
- 3) Westhoff GM, Sipherd BD, Wylie DE, et al: Severe anaphylactic reactions following transfusions of plasma to a patient with anti-Ch. Transfusion, 32: 576—579, 1992.
- 4) Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al: Post-transfusion anaphylactic reaction in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. J Lab Clin Med, 125: 348—355, 1995.
- 5) Morishita K, Shimada E, Watanabe Y, et al: Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-haptoglobin in a patient with ahaptoglobulinemia. Transfusion, 40: 120—121, 2000.
- 6) Bjerrum OJ, Jersild C: Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anemia. Vox Sang, 21: 411—413, 1971.
- 7) 倉田義之, 清水 勝, 岡崎 仁, 他: 免疫学的機序による非溶血性輸血副作用頻度実態調査報告. 日本輸血学会雑誌, 53: 43—46, 2007.
- 8) Lambin P, Pennec PY, Hauptmann G, et al: Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity. Vox Sang, 47: 242—249, 1984.
- 9) 常山初江, 内川 誠, 田中秀則, 他: 日本人におけるChido陰性(Ch-)型について. 日本輸血学会雑誌, 40: 996, 1994.
- 10) 嶋田英子, 池田和代, 光永滋樹, 他: 輸血によるアナフィラキシー. アレルギー科, 16: 550—559, 2003.
- 11) 藤井伸治, 嶋田英子, 池田和真, 他: 血小板輸血時にアナフィラキシー症状が出現し, 抗IgA2m(1)抗体と抗C9抗体が陽性であった一例. 日本輸血学会雑誌, 46: 324—329, 2000.
- 12) Atkinson JP: Complement deficiency. Predisposing factor to autoimmune syndromes. Am J Med, 85: 45—47, 1988.
- 13) 嶋田英子, 下山田高茂, 穴沢雅子, 他: 非溶血性副作用発生時の患者の血中補体濃度の検討. 日本輸血細胞治療学会雑誌, 55: 633—638, 2009.
- 14) Galli S, Metcalfe DD, Arber DA, et al: Basophils and mast cells and their disorders. In: Lichtmann MA, Beutler E, Kipps TJ, et al, eds, William's Hematology, 7th ed, McGraw-Hill, New York, 2006, 831—845.
- 15) 渡辺 実, 石丸 健, 佐々木正照, 他: 抗Chido(Ch)抗体陽性患者へのMAP輸血例. 日本輸血学会雑誌, 46: 251, 2000.

16) 二宗みのり, 中田 弘, 水上恵子, 他: 繰り返し輸血後に抗 Chido 抗体を産生した 1 症例の経験. 日本輸血学会雑誌, 48 : 192, 2002.

17) 楠本壽子, 上田昌典, 柴田洋子: 緊急に輸血を施行した抗 Chido 抗体の 1 症例. 日本輸血学会雑誌, 52 : 82, 2006.

POSTTRANSFUSION ANAPHYLACTIC REACTIONS FOLLOWING TRANSFUSION OF FRESH FROZEN PLASMA TO A PATIENT WITH ANTI-C4 ANTIBODY

*Sachiko Onimatsu*¹⁾, *Tatsumi Uchida*²⁾, *Chika Ujike*¹⁾, *Naoko Yamamoto*¹⁾, *Yasunobu Funamoto*¹⁾, *Toshinobu Ogou*³⁾ and *Toyohiko Honda*³⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine and Transfusion Medicine, Kaisei Hospital

²⁾Department of Hematology, Kaisei Hospital

³⁾Kagawa Red Cross Blood Center

Abstract:

A 79-year-old male suffering from gastric cancer with stomach and gall bladder resection exhibited severe anaphylactic transfusion reactions after administration of fresh frozen plasma (FFP). One month before these reactions, he had received 800 ml of MAP treated whole blood. An antibody of IgG class against the fourth complement component (C4) was detected. Phenotype determination of the patient's C4 group showed that he was Chido-positive and Rodgers-positive.

The patient did not have detectable anti-IgA, anti-C9, anti-haptoglobin, anti-ceruloplasmin or anti- α 2-macroglobulin antibodies. Given the presence of IgG alloantibodies against complement C4 and low plasma levels of C3 and C4, activation of the complement system might be a major mechanism for post-transfusion anaphylactic reaction in this case. In addition, IgE antibody and eosinophilia were detected and an increase in serum tryptase concentrations released from mast cell granules was demonstrated, which might suggest the generation of anaphylatoxin (C3a, C4a, C5a) or the interaction of allergen with IgE receptors.

Keywords:

Post-transfusion-anaphylaxis, anti-C4-antibody, complement activation, Chido/Rodgers, IgE