

分娩時に Jr^a 不適合輸血がおこなわれた 1 症例高杉 淑子¹⁾ 岡村奈央子¹⁾ 徳住 美鈴¹⁾ 和泉洋一郎²⁾

初妊娠の 37 歳の女性は、10 週に実施した妊娠初期検査で不規則抗体検査は陰性であった。40 週に前期破水、陣痛が発来し入院となった。分娩進行中に児心拍が 70 台となり児頭下降不良のため、吸引分娩となった。胎児娩出後に出血性ショックを認め、薬物治療により血圧は小康状態になったが、出血が続いていたため赤血球濃厚液 (RCC) 16 単位、新鮮凍結血漿 (FFP) 8 単位の輸血依頼があった。緊急輸血のため院内在庫から生理食塩液法 (生食法) による交差適合試験陰性の RCC 6 単位、FFP 4 単位輸血した。ところが不足分を取り寄せ、交差適合試験をポリエチレングリコール間接抗グロブリン試験 (PEG-IAT) 法で行うと全て陽性であった。抗体同定検査で高頻度抗原 Jr^a に対する抗体を検出したため、以降は Jr^a 陰性の血液を輸血した。その後遅延性溶血性副作用もなく順調に回復した。妊娠の経過中に、陰性であった不規則抗体が陽性化することもあり、妊娠後期に再検査を必要とする場合があると考えられる。

キーワード：抗 Jr^a、Jr^a 抗原、高頻度抗原、Jr^a 不適合輸血

はじめに

Jr^a 抗原は 1970 年に Stroup¹⁾らにより報告された高頻度抗原で、日本人の陰性頻度は 0.065% 程度と推定されている。このことから、Jr^a 陰性血液型は II 群の稀血に分類されており、適合血の入手はやや困難である。抗 Jr^a は輸血や妊娠等によって産生されることが多いが²⁾³⁾、抗 Jr^a が産生されて初めて Jr^a 抗原陰性と分ることが多い。一般に妊娠前期に不規則抗体陰性の場合、分娩まで妊婦および胎児に病態変化がない限り再検査は行われな。しかし、分娩時の出血などにより輸血が必要となり、交差適合検査を実施し不規則抗体が陽性になっていることが判明することがある。

分娩時に大量出血をきたし、輸血の際に不規則抗体陽性を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者は 37 歳女性、特記すべき既往歴、輸血歴、妊娠歴はない。

平成 22 年 4 月、正常妊娠初期と診断され、5 月 (妊娠 10 週) に実施した検査で、血液型が A 型 RhD 陽性、不規則抗体は陰性、その他の項目にも特記すべきことはなかった。その後の妊娠経過にも特に問題はなかった。

12 月 (同 40 週) に前期破水し、陣痛が発来したため

入院となった。分娩進行中に児心拍数が 70 回/分台と低下し、胎児ジストレス・児頭下降不良となった。吸引分娩となり 12 時 26 分胎児を娩出 (Apgar score 9/9、帽状腱膜下出血著明) した。患者は約 2 時間後に出血性ショック (収縮期血圧 50mmHg 台) に陥った。薬物治療により血圧は小康状態となったが、出血は持続していた。16 時 37 分に検査部輸血課に輸血依頼 (RCC 8 単位、FFP 8 単位、追加で RCC 8 単位) があった。緊急輸血のため院内在庫血を生食法にて交差適合試験陰性を確認し、RCC 6 単位、FFP 4 単位輸血した (Fig. 1)。休日のため輸血担当技師が来院し、既に輸血した RCC とこの後輸血する予定の RCC の計 16 単位を PEG-IAT で実施したところすべて陽性となった。直ちに抗体同定を実施すると抗 Jr^a が疑われたため、血液センター (B.C.) へ抗体同定と適合血検索を依頼した。

翌日から Hb、T-Bil、D-Bil、LD、ハプトグロビン、直接抗グロブリン試験 (DAT)、尿色調の各項目について経過観察を行った。その結果遅延性溶血性副作用を疑わす所見もなく、順調に回復していた (Table 1)。しかし、7 産褥日に産道裂傷で再度出血し RCC 2 単位 (Jr^a 陰性血) を 2 日間輸血した。

また、児 (AB 型 RhD 陽性 Jr^a 陽性) は帽状腱膜下血腫に由来する新生児黄疸 (T-Bil 11.9mg/dl) と貧血 (Hb 8.4g/dl) が進行し、輸血が必要となった。偶然、

1) 高松赤十字病院検査部

2) 高松赤十字病院化学療法科

〔受付日：2012 年 6 月 18 日、受理日：2012 年 10 月 17 日〕

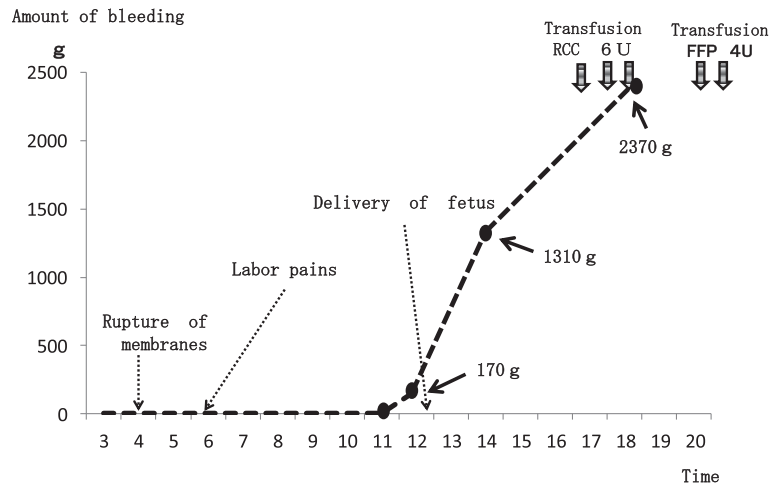


Fig. 1 Birth process

The patient recognized signs of labor in the early morning in the 40 week of pregnancy, and was hospitalized because of premature rupture of the membranes. In the course of delivery, she presented with an unengaged fetal head and the attending physician used vacuum extraction. The fetus was delivered at 12:26, and the placenta at 12:36 with blood loss of 170 g. The amount of blood loss increased to 1,310 g two hours later, which caused hemorrhagic shock. Thereafter she had a further blood loss of 1,060 g. At 16:37, a life-saving blood transfusion was indicated, and 6 units of RCC and 4 units of FFP were transfused.

Table 1 Clinical course of the mother

	Puerperium									
	1	2	3	5	7	9	12	17	30	
WBC ($\times 10^3/\mu$)	19.9	20.6	20.0	15.1	12.9	13.1	9.0	5.3	6.5	
Hb (g/dl)	7.4	7.2	5.2	5.1	5.6	7.0	8.4	10.5	12.0	
T-BIL (mg/dl)	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	
LD (IU/l)	NT	326	276	252	261	280	207	216	161	
Haptoglobin (mg/dl)	60	79	145	203	267	256	245	182	145	
Direct antiglobulin test	0	1+	1+	1+	1+	W+	0	0	0	
Urine color	NT	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	
Anti-Jr ^a titer	NT	1 : 4	1 : 4	1 : 8	1 : 32	1 : 32	1 : 32	1 : 32	1 : 16	

香川県 B.C. に在庫されていた AB 型 RhD 陽性 Jr^a 陰性の RCC 50ml を輸血した. 同時に光線療法も開始して順調に回復した (Fig. 2).

16 産褥日に母児ともに退院し, 外来での経過観察となった.

検査方法

1. 交差適合試験

生食法 (即時遠心) と PEG-IAT の 2 法を試験管法で実施した. 主試験として患者血清 2 滴に RCC セグメントの血球浮遊液 (3~5%) 1 滴を, 副試験はセグメントの血漿 2 滴に患者血球浮遊液 (3~5%) 1 滴を加え, 3,400 rpm 15 秒遠心後判定した. PEG-IAT は, 主試験と自己対照のみに PEG (ガンマペグ[®]) 2 滴を加えて 37°C で 15 分間インキュベート後, 洗浄 3 回後, オーツ[®] 抗ヒト

IgG 血清ウサギ (IgG クームス) を 2 滴ずつ添加し, 3,400 rpm 15 秒遠心後判定した. 陰性の場合, クームスコントロール血球を 1 滴加えて 3,400rpm 15 秒遠心後凝集を確認した.

2. 不規則抗体検査

1) スクリーニング検査: オーツオートビュー (Innova) を用いてフィシン 2 段法と低イオン強度液一問接抗グロブリン試験 (LISS-IAT) で実施した.

2) 同定検査: 試験管法を用いオーツ社のパネル A 血球を用いて交差適合試験と同様に実施した.

3. Jr^a 抗原試験

1) 自家製の抗 Jr^a (抗体価 128 倍 A 型 RhD 陽性) 2 滴に患者血球浮遊液 (3~5%) 1 滴を加えて 37°C 1 時間インキュベート後, 交差適合試験に準じて抗グロブリン試験を実施した.

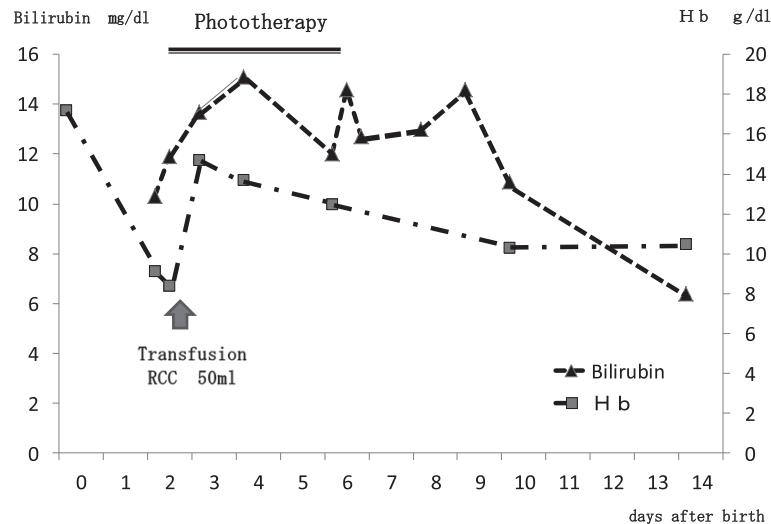


Fig. 2 Clinical course of the neonate

The baby was sent to a pediatric ward due to suspected intrauterine infection. The baby was transfused with 50 ml of RCC (type AB, RhD-positive, Jr^a-negative) at 2 days old as subaponeurotic cephalohematoma was recognized along with worsening anemia. When bilirubin levels increased to 11.9 mg/dl, phototherapy was commenced. At 14 days old, bilirubin levels fell to 6.1 mg/dl.

2) 岡山県 B.C.にて、3種の A 型 RhD 陽性 Jr^a陰性血球と患者血清との反応、2種のモノクロナール抗 Jr^aと患者血球との反応を確認した。

4. 抗 Jr^a抗体価

生理食塩液で倍々希釈した患者血清 100 μ l に A 型 RhD 陽性 Jr^a陽性血球浮遊液 (3~5%) 50 μ l を加えて、37 $^{\circ}$ C 1 時間インキュベート後、交差適合試験に準じて抗グロブリン試験を実施した。

5. 抗 Jr^aの IgG サブクラス

患者血清 4 滴と同定血球 (オーソ社パネル A 血球 No. 1) 1 滴に低イオン強度液 (オーソ社 O.A.E.S) 2 滴を加え、37 $^{\circ}$ C で 15 分間インキュベート後、洗浄 3 回後、オーソ IgG サブクラス抗血清 (ヒツジ) を 2 滴ずつ添加し、3,400rpm 15 秒遠心後判定した。陰性の場合、クームスコントロール血球を 1 滴加えて 3,400rpm 15 秒遠心後凝集を確認した。

なお、児の血清と香川県 B.C.から供給された AB 型 RhD 陽性 Jr^a陰性の RCC と、Jr^a陽性の RCC とで母の交差適合試験に準じて実施した。

検査結果

1. 交差適合試験

ランダムドナー由来の RCC8 ドナー (16 単位) は、交差適合試験の PEG-IAT 法ですべて陽性であった。

2. 不規則抗体検査

1) スクリーニング検査: フィシン 2 段法と LISS-IAT 法共に、すべてのウェルで陽性であった。

2) 同定検査: 11 種の血球すべてが PEG-IAT 法で陽

性であった。

3. Jr^a抗原試験

1) 患者血球と抗 Jr^aとの反応は陰性 (対照 1+~2+) であった。

2) 患者血清中に抗 Jr^aを認め、稀な血液型 (Jr^a陰性) と考えられると B.C.から報告された。

4. 抗 Jr^a抗体価

患者血清の抗 Jr^a抗体価は分娩時には 4 倍であったが、7 産褥日には 32 倍まで上昇した。

5. 抗 Jr^aの IgG サブクラス

IgG1 から IgG4 の 4 種類の抗血清との反応は、IgG3 にのみに弱い凝集を認めた。

なお、児の交差適合試験については Jr^a陰性の RCC と Jr^a陽性の RCC 共に陰性であったが、PEG-IAT の自己対照は弱陽性を示した。

考察

抗 Jr^aは輸血、妊娠および分娩時に免疫刺激によって産生されることが多い。また、輸血前には検出感度以下に低下し陰性化していても、輸血および妊娠による二次免疫によって抗体価が上昇することがある。抗体を産生すれば Jr^aは高頻度抗原のため殆どが交差適合試験 (抗グロブリン試験) 陽性である。B.C.に適合血液を発注しても直ちに入手できず、やむなく不適合輸血がなされることが多いが、大半は無症状のまま経過することが知られている⁴⁾⁵⁾。しかし、Jr^a不適合輸血により溶血性輸血副作用を呈する例もあり^{6)~8)}、またその際、赤血球寿命が著明に短縮すると報告している研究者も

いる⁹⁾。抗 J_r^a を有する妊婦に輸血する場合は、輸血された J_r^a 抗原陽性赤血球が妊婦の抗体価を上昇させる場合があるので、J_r^a 抗原陰性赤血球を輸血することが望ましい。本症例では J_r^a 抗原陽性 RCC を 6 単位輸血したが、抗体価の上昇は軽度だった。しかし、抗体価が急速に上昇すれば溶血性副作用を起こした可能性もあった。浮田らによる報告では、18 例の J_r^a 抗原陰性妊婦のうち、14 例は妊娠によって抗 J_r^a が産生されており、その中 7 例は初妊娠中に抗体が産生されていたことから、妊娠により抗体産生され易い抗原であることが示されている¹⁰⁾。また、抗 J_r^a はすべて IgG の抗体をもっており、IgG サブクラス検査しているものは、4 例が IgG1 のみで 2 例が IgG1 と IgG3 であったと報告がされている¹⁰⁾。本症例の抗 J_r^a の抗体価は 4 倍と低く、サブクラス IgG1 は認められず IgG3 のみであった。IgG3 は IgG1 と同様に補体活性や単球への結合性もあるため抗体価が高い場合は、注意する必要があると思われる。

一般的に、不規則抗体保有者に対する輸血判断基準は、赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン¹¹⁾に策定されているが、高頻度抗原に対する抗体の明確な基準はない。ゆえに輸血による抗 J_r^a の産生率は低いため、J_r^a 抗原陰性赤血球を選択する必要はないとの報告¹²⁾もある。しかし、臍帯血球の J_r^a 抗原活性が成人血球と同レベルといわれており¹³⁾、当院では過去に抗 J_r^a が原因と推測される胎児死亡を 1 例経験している。これらのことから、将来妊娠の可能性のある J_r^a 抗原陰性の若年女性の輸血には、J_r^a 抗原陰性赤血球製剤を用いることが望ましいと考える。Koelewijn らによれば妊娠初期の不規則抗体検査では、妊娠により産生される抗体の 75% 程度しか検出できないといわれている¹⁴⁾。妊娠早期から胎児血球が胎盤を通じて妊婦に移行する可能性があり、本症例も妊娠後期に不規則抗体の検査を実施していれば、抗 J_r^a を検出して、B.C. で早めに J_r^a 抗原陰性の血液製剤を検索でき、安心して分娩に臨めた可能性もあった。

児の黄疸については、交差適合試験時に行った検査で、DAT 弱陽性、児血清中に抗 J_r^a は認めず、さらに患者の抗 J_r^a 抗体価が高くないことを考慮すると、新生児溶血性疾患 (HDN) より帽状腱膜下血腫に由来する新生児黄疸と出血性貧血を発症したと考えられる。児は退院後の検査で第 9 因子活性が 1% 以下と低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が 117.4 秒(基準値 23.5~33.5 秒)と著明に延長しており血友病 B と診断された。通常帽状腱膜下血腫は吸引分娩で生ずると云われているが、1 回のみ吸引で発症することは稀である。今回の血腫の原因は、血友病 B と思われる。この結果から、患者の検査も行ったところ第 9 因子活性が 12.1% と低下し、APTT も 42.3 秒と延長しており、

血友病 B の保因者と診断された。このことが一連の出血の原因と推測された。

まとめ

現在、当院では特にリスクのない妊婦の定期健康診査は産婦人科診療ガイドライン¹⁵⁾に従って実施しており、不規則抗体検査は初期の 1 回のみで、出血凝固関連検査は行われていない。しかし、患者は輸血歴もない血友病 B 保因の初妊婦であり、妊娠初期検査時には不規則抗体陰性であったが、妊娠中期以降に抗 J_r^a を確立し出産時には抗体陽性となったと考えられる。幸いなことに、明確な副作用は認められず、順調に回復した。

Koelewijn らの報告¹⁴⁾のように不規則抗体検査は、妊娠初期のみならず後期にも実施する必要性が示唆された。

文 献

- 1) Stroup M, MacIlroy M: Five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Caucasian population. Program 23 rd Annual Meeting of AABB, San Francisco, 1970, 86.
- 2) 内川 誠: 血液型とその検査. 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他. 輸血学, 改訂 3 版, 中外医薬社, 東京, 2004, 362—363.
- 3) 松田充敏, 岡崎晃士, 神戸考裕, 他: J_r (a-) 型献血者の検出頻度と抗 J_r^a 保有率について. 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 220, 2010.
- 4) Issitt PD: Applied Blood Group Serology, 3rd ed. Montgomery Scientific Publications, Florida, 1985, 404—405.
- 5) Azar PM, Kitagawa H, Fukunishi A, et al: Uneventful transfusion of J_r (a+) red cells in the presence of anti-J_r^a. J. Transfus. Med., 34: 406—410, 1988.
- 6) Kwon MY, Su L, Arndt PA, et al: Clinical significance of anti-J_r^a: report of two cases and review of the literature. Transfusion, 44: 197—201, 2004.
- 7) 吉田久博, 万木紀美子, 伊藤和彦: 抗 J_r^a 抗体による遅延性輸血反応の 1 症例. 日本輸血学会雑誌, 37: 528—530, 1991.
- 8) Ohto H: A fatal case of anti-J_r^a. Transfus. Science, 13: 461—462, 1992.
- 9) Kendall AG: Clinical importance of the rare erythrocyte antibody anti-J_r^a. Transfusion, 16: 646—647, 1976.
- 10) 浮田昌彦, 渡辺幸子, 渡辺文江, 他: J_r^a 不適合妊娠における抗 J_r^a 抗体の胎児・新生児への影響. 日本輸血学会雑誌, 34: 636—641, 1988.
- 11) 日本輸血学会赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン作成委員会: 赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン. 日本輸血学会雑誌, 49: 398—402, 2003.

- 12) 橘川寿子, 川畑絹代, 安田広康, 他: Jr^a抗原陽性赤血球輸血を行った抗体を保有していない Jr^a抗原陰性患者. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 160—163, 2011.
- 13) 内川 誠: 血液型とその検査. 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他. 輸血学 改訂3版, 中外医薬社, 東京, 2004, 417—420.
- 14) Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al: Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn population study in the Netherlands. *Transfusion*, 48: 941—952, 2008.
- 15) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン, 産科編, 2011.

A CASE OF A PRIMIGRAVIDA WITH ANTI-Jr^a TRANSFUSED INCOMPATIBLE BLOOD AT DELIVERY

Yoshiko Takasugi¹⁾, Naoko Okamura¹⁾, Misuzu Tokusumi¹⁾ and Yoichiro Izumi²⁾

¹⁾Department of Laboratory, Takamatsu Red Cross Hospital

²⁾Department of Chemotherapy, Takamatsu Red Cross Hospital

Abstract:

A 37-year-old woman underwent blood examination for screening in pregnancy at 10 weeks of her first pregnancy. The irregularity test for antibodies was negative. She experienced premature rupture of membranes and pain, and was hospitalized at 40 weeks. The fetal heart rate fell as low as 70 per minute during labor, and engagement of the head became poor. The baby was delivered with a vacuum extractor. After delivery, massive bleeding continued and the patient developed hemorrhagic shock. However, although blood pressure rapidly recovered following aggressive treatment, bleeding continued. She was given an emergency transfusion of 6 units of RCC and 4 units of FFP, which requires examination for compatibility (saline method). Thereafter, blood samples of transfused and newly ordered RCC were examined for compatibility (PEG-IAT), all of which turned out to be positive. Further examination showed that the patient was Jr^a-negative. As Jr^a-antigen is highly common in Japanese, Jr^a-negative women are often sensitized by Jr^a-positive fetal RBCs and produce Jr^a-antibody during pregnancy. In such cases, hemolytic manifestations may be observed after usual transfusion. Fortunately, the patient recovered soon without prolonged hemolytic symptoms or signs. The present case showed that irregular testing for antibodies might be required, even in the later stage of pregnancy as well as in the early stage.

Keywords:

Anti-Jr^a, Jr^a-antigen, high incidence antigen, Jr^a transfusion with incompatible blood