

2 回連続して照射濃厚血小板輸血中に重篤な非溶血性副作用を呈した 1 例

— 検出された抗セルロプラスミン抗体は副反応の主原因なのか? —

山形 和史¹⁾ 玉井 佳子¹⁾²⁾ 田中 一人²⁾ 久米田麻衣²⁾ 小山内崇将²⁾
金子なつき²⁾ 村上 知教³⁾ 伊藤 悦朗²⁾⁴⁾

抗セルロプラスミン抗体は、非溶血性副作用発生との関連性が示唆されている。今回、同種赤血球液輸血歴を有する骨髓異形成症候群の 65 歳男性に初めて同種濃厚血小板を輸血したところ、二度連続でアナフィラキシーショックを生じた。重篤な非溶血性副作用として赤十字血液センターに精査依頼した結果、患者検体から ELISA 法およびウエスタンブロット法にて抗セルロプラスミン抗体が検出されたが、患者血漿中セルロプラスミン値は正常値であった。抗セルロプラスミン抗体が非溶血性副作用に関与している可能性を第一に考えたが、その後の同種赤血球液輸血では副作用の出現は認めなかった。本症例ではセルロプラスミンの多型分析や抗体のサブクラス検索は施行していないが、セルロプラスミンを微量含有する赤血球輸血で有害副作用が全く生じていない点からは、抗セルロプラスミン抗体自体の非溶血性副作用発生との関連性は少ないと考えられる。輸血によるアナフィラキシーショックは比較的頻度が高いものであるため、本症例をはじめとする特定できない原因の究明が望まれる。本症例に対しては、必要時には洗浄血小板を使用予定である。

キーワード：非溶血性輸血副作用、抗セルロプラスミン抗体、照射濃厚血小板

はじめに

同種血輸血による重篤な非溶血性輸血副反応のひとつにアナフィラキシーショックがある。輸血製剤におけるアナフィラキシーショックは、倉田ら¹⁾は血小板製剤で 0.0276%、血漿製剤で 0.0011% と報告している。日本アレルギー学会ガイドライン²⁾においても、血小板製剤 8,500 例に 1 例、血漿製剤 14,000 例に 1 例、赤血球製剤 87,000 例に 1 例 (2012 年報告分) と稀ではない。抗 IgA 抗体^{3)~5)} や本邦で多いとされる抗ハプトグロビン抗体⁶⁾⁷⁾ 等が発生原因とされる症例は、全アナフィラキシーショック症例のごくわずかで、多くは輸血との因果関係や原因 (アレルゲン) の十分な検索がなされていない。2000 年に島野ら⁸⁾ は非溶血性輸血副作用 (non-hemolytic transfusion reactions; NHTRs) 発生において抗セルロプラスミン抗体の関連性を報告した。

今回我々は、照射濃厚血小板 (irradiated platelet concentrate; Ir-PC) 輸血中に、2 回連続して重症 (グレード 3)²⁾ アナフィラキシーショックを呈した症例に抗セルロプラスミン抗体陽性が確認された症例を経験した。

しかし、本症例はアナフィラキシーショックを発症した前後に施行された照射赤血球液 (irradiated red blood cells; Ir-RBC) では輸血副反応は発症せず、患者血漿中セルロプラスミン濃度も正常域であった。本症例のアナフィラキシーの原因が抗セルロプラスミン抗体と断定しがたい症例であり、考察を加えて報告する。

症 例

患者は 65 歳男性 (たばこ農業)、体重 67kg、血液型 AB 型 Rh+ 不規則抗体陰性。

手術歴：2009 年に脊柱管狭窄症と腰椎すべり症 (無輸血)。

家族歴：父親が脳梗塞で、母親が Sezary 症候群で死亡。実弟が血液疾患 (2014 年骨髓移植術。詳細は不明)。

現病歴：昨年の健診では異常を指摘されなかった。2013 年 7 月の健診で強度の貧血 (Hb 6.9g/dl) を指摘され 8 月 14 日に前医を受診。同年 6 月頃から農作業時の息切れを自覚していた。末梢血に涙滴赤血球と赤芽球出現を伴う汎血球減少を認め骨髓穿刺検査では dry

1) 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座

2) 弘前大学医学部附属病院輸血部

3) 青森県赤十字血液センター

4) 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座

〔受付日：2015 年 11 月 6 日、受理日：2016 年 2 月 16 日〕

tapであった。脾腫はなかったが骨髓線維症を疑い骨髓生検を施行。低形成骨髓で明らかな線維化を認めなかった。芽球増加は認めず、農繁期中は前医外来にてRBC輸血療法を施行(初回8月15日から11月14日まで計10回)し、11月21日に精査・治療目的に当科紹介入院となった。当科入院時検査成績(表1)と当科で施行した骨髓穿刺検査標本(図1)を示す。骨髓異形成症候群(refractory cytopenia with multilineage dysplastic change; RCMD)と診断した。

本症例の輸血歴(図2)

前医初診から当科退院までの期間において患者に投与された輸血製剤の種類、輸血日の詳細を図2に示す。

表1 当科入院時検査成績

		2014年11月21日	
<u>末梢血検査</u>		ALT	19 U/l
WBC	2,700 / μ l	ALP	121 U/l
Neutro	22.4 %	LDH	326 U/l
Lymph	73.6 %	T-Bil	0.6 mg/dl
Mono	2.0 %	γ -GTP	18 U/l
Eosino	2.0 %	BUN	19 mg/dl
Baso	0 %	CRE	0.89 mg/dl
RBC	227×10^4 / μ l	Na	140 mEq/l
Hb	7.4 g/dl	K	4.1 mEq/l
Ht	21.2 %	Cl	105 mEq/l
MCV	93.4 fl	Fe	219 μ g/dl
Plt	1.2×10^4 / μ l	TIBC	236 μ g/dl
Retic	8.4 ‰	Ferritin	894 ng/ml
<u>生化学検査</u>		IgG	1,744 mg/dl
TP	7.0 g/dl	IgA	229 mg/dl
Alb	3.7 g/dl	IgM	99 mg/dl
AST	29 U/l	CRP	<0.1 mg/dl
		Glu	116 mg/dl

本症例の Ir-PC 輸血時の経過(表2)

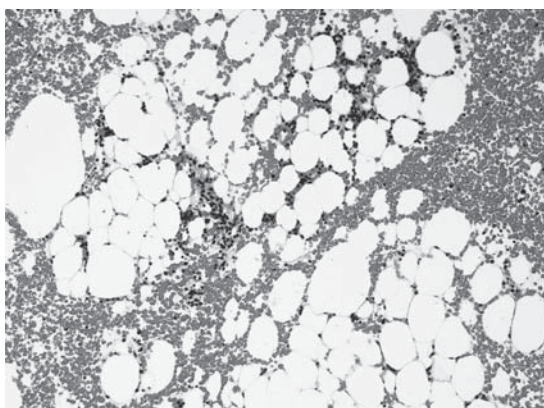
入院時の血小板数が1.2万/ μ lで下腿に点状出血を認めたために、骨髓生検検査前にIr-PC輸血を施行する方針となった。

初回 Ir-PC 輸血(11/23): 13:30に輸血開始。輸血前バイタルに異常なし。開始5分後バイタルも異常がなかった。開始15分後、顔面を除く全身に膨隆疹が出現したため直ちに輸血を中止し日直医に連絡。数分後、全身搔痒感と両足関節痛を訴えた直後に約3秒間の意識消失あり。意識レベルは速やかにJCS1, CSでE3 V5M6まで改善したが、血圧低下(78/46mmHg)、脈拍増加(88/min)を認めた。医師により抗ヒスタミン剤(ヒドロキシジン)と細胞外液投与の指示あるも収縮期血圧が60mmHg台まで低下し、メチルプレドニゾン投与の追加指示あり。その後はアドレナリン使用なしで回復。すべてのバイタルと意識レベルが正常化したのは輸血開始3時間後であった。

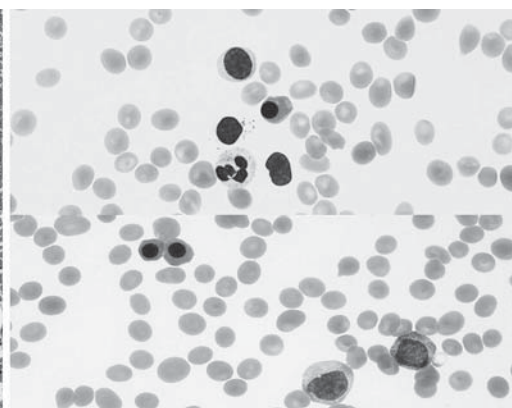
2回目 Ir-PC 輸血(11/25): 前回重度のNHTRsを認めたため、ヒドロコルチゾン200mgの前投与後の13:43に輸血開始。輸血前、開始5分後および15分後のバイタルに異常がなかったが、開始24分後にナースコールあり。搔痒感の訴えと下肢の膨隆疹を認めたため主治医に連絡。開始29分後には、嘔気と胸部不快感が出現し、血圧低下(78/49mmHg)、脈拍増加(98/min)を認めた。今回は意識障害を認めなかった。細胞外液投与とメチルプレドニゾンが投与された。すべてのバイタルが正常化したのは輸血開始後3時間37分後であった。2回ともアドレナリンは使用しなかった。

精査結果

連続した2回のIr-PC輸血で、重度のアナフィラキシー



H-E染色



M-G染色

図1 骨髓穿刺検査

骨髓は著明な低形成骨髓で、myeloid/Erythroid (M/E)比は2.8。造血3系統の血球に形態異常を認める。骨髓中芽球は0.5%。染色体検査では正常男性核型(46,XY)を示した。上記により骨髓異形成症候群(refractory cytopenia with multilineage dysplastic change; RCMD)と確定診断。国際予後スコアリングでは、IPSSで0.5(中間リスク-1)、IPSS-Rで4であった。

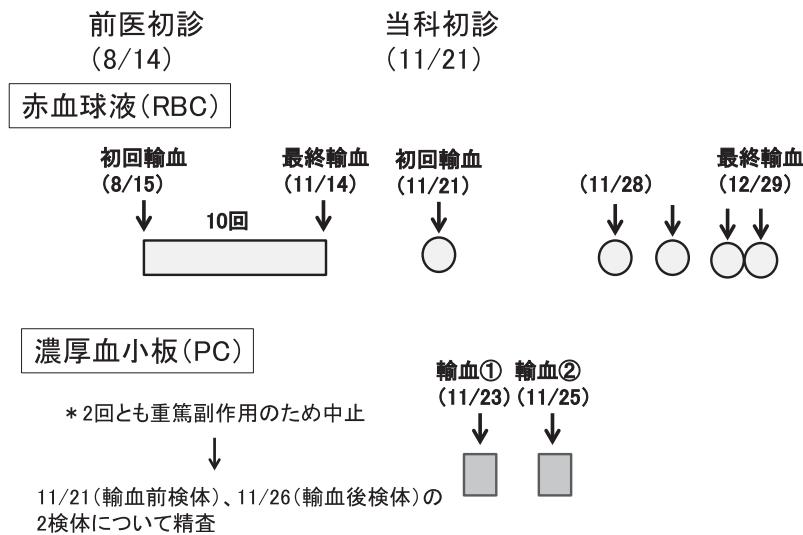


図2 本症例の血液製剤輸血状況と副作用発現の時系列

表2 2回のIr-PC輸血時の臨床経過

Ir-PC 輸血日	2014.11.23	2014.11.25
輸血前投与薬	なし	ヒドロコルチゾン (200mg)
輸血前バイタル		
血圧 (mmHg)	104/53	96/51
脈拍 (/min)	67	58
体温 (°C)	36	36.4
SpO ₂ (%)	98	98
副作用発現時間	開始 15分後	開始 24分後
副作用項目 (高本班)	熱感・ほてり 搔痒感・かゆみ 発赤・顔面紅潮 発疹・蕁麻疹 その他 (関節痛) 意識障害 血圧低下 動悸・頻脈	搔痒感・かゆみ 熱感・ほてり 発疹・蕁麻疹 嘔気 その他 (胸部不快感) 背部痛 呼吸困難 (端座位保持) 血圧低下
最悪バイタル		
血圧 (mmHg)	60 台/測定不能	78/49
脈拍 (/min)	88	98
体温 (°C)	36.3	36.5
SpO ₂ (%)	96	96
初期治療	細胞外液投与 ヒドロキシジン (25mg) メチルプレドニゾン (125mg)	細胞外液投与 メチルプレドニゾン (125mg)
バイタル (完全) 正常化	輸血開始後 3時間後	輸血開始後 3時間 37分後

ショックを呈したため、赤十字血液センターに報告して精査を依頼した。精査検体は、初回 Ir-PC 輸血前(11月21日)と2回の Ir-PC 輸血後(11月26日)の2検体を用いた。輸血前後の両方の検体とも、抗HLA抗体、抗HPA抗体は陰性、抗血漿タンパク質抗体検査

で抗セルプラスミン抗体が検出された(図3)。ネフェロメトリー法による血漿タンパク質欠損は認めなかった。原因製剤輸血前後のトリプターゼ活性の上昇は認めなかったが、輸血後検体は発症後15時間以上経過して採血されたものであるため参考外と判断した。

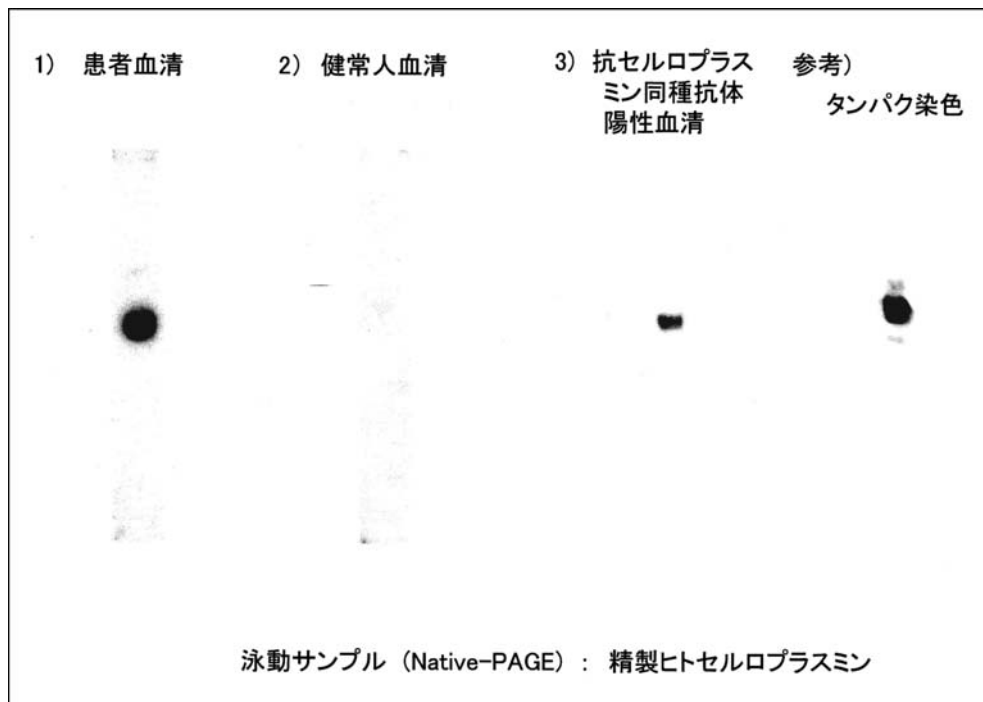


図3 ウェスタンブロット法による抗セルロプラスミン抗体の検出
日本赤十字社に精査を依頼した患者血清（平成26年11月21日採血検体）から、抗セルロプラスミン抗体が検出された。

【ウェスタンブロット検査方法】⁸⁾

精製セルロプラスミンを Native-PAGE や SDS-PAGE など分離後、PVDF 膜に電気的に転写した。BSA などで膜をブロッキング後、希釈した被検血清とインキュベートする。洗浄操作後、結合した抗体に標識二次抗体を結合させ ECL ウェスタンブロットング検出システムを用いて測定した。

当科で採血した患者セルロプラスミン値は 30.2mg/dl（基準値 20～35mg/dl）であり、欠損・低値は認めなかった。輸血前後のヒスタミン濃度、IgE ならびに特異的 IgE は測定していなかった。セルロプラスミンの遺伝子多型解析や抗セルロプラスミン抗体のサブクラス分析は施行していない。

RBC 輸血では輸血副反応を呈した既往がないため、当院で残量返却のあった Ir-RBC-LR 2 袋をランダムに選択して Ir-RBC-LR 中のセルロプラスミン濃度を測定したところ、両者ともに 3mg/dl であった。

考 察

本邦における同種血輸血は、放射線照射、保存前白血球除去、HBV/HCV/HIV に対する個別核酸増幅検査の導入（平成 26 年 8 月～）等の日本赤十字社における品質向上努力により、世界一安全な輸血とさえ言われている。しかし、同種血輸血には不可避の重篤な副反応も存在し、アナフィラキシーショックもその代表である。特殊蛋白欠損者における同種抗体である抗 IgA 抗体^{3)~5)}や抗ハプトグロビン抗体⁶⁾⁷⁾、抗 C4 抗体⁹⁾などアナフィラキシーショックとの因果関係が強く推定されている例は少数にすぎず、多くは輸血との因果関係や

原因（アレルゲン）の十分な検索がなされていない。

今回我々は、Ir-PC 輸血中に 2 回連続して重症アナフィラキシーショックを呈した症例に抗セルロプラスミン抗体陽性が確認された症例を経験した。重症アナフィラキシーショックの初期治療の第一選択薬はアドレナリンである。通常はアドレナリン 0.01mg/kg を直ちに筋注する（推奨度 B～C）²⁾。血中濃度は筋注後 10 分程度で最高になり 40 分程度で半減するため、症状に応じて反復投与が必要である。H₁ 抗ヒスタミン薬は救命効果を期待できず、グルココルチコイドは即効性がないためにいずれも投与推奨度は C である²⁾。本症例の初期対応にはアドレナリンを選択しなかった。結果としてバイタルの正常化に 3 時間以上要しており、本症例もアドレナリンを第一選択薬として投与すべきであったと考えた。

2000 年に島野ら⁸⁾は NHTRs 発生において抗セルロプラスミン抗体の関連性を報告した。NHTRs 症例 988 例を対象（対照は健常人 292 名）に検討した結果、抗セルロプラスミン抗体陽性率（ELISA 法）は NHTRs 発生患者で陽性 14 名（1.4%）に対して健常対照 1 名（0.3%）であり、ウェスタンブロット法により抗セルロプラスミン抗体と確認されたのは患者 12 名、健常人 1

名であった。特筆すべきは、患者12名全例で血中セルロプラスミン欠損例はなく、3例が正常値下限で、9名は正常濃度であった点である。このことは、抗セルロプラスミン抗体がNHTRsの直接的原因ではないか、あるいは主原因であったとしてもIgA欠損症やハプトグロビン欠損症などの血漿蛋白欠損症におけるアナフィラキシーとは発生機序が異なる可能性を示唆する。正常下限まで濃度が低下していた3例においてはセルロプラスミン遺伝子多型^{10)~12)}等により同種抗体が産生されてセルロプラスミンが破壊された可能性もある。また、高橋ら⁷⁾はNHTRs報告例のうち抗血漿蛋白が検出された97症例を検討し、抗ハプトグロビン抗体以外のセルロプラスミンや α_2 -マクログロブリン等に対する抗体保有例の追跡調査を行った結果、大多数には臨床的意義を確認することはできなかったと報告している。海外文献においても検索した限りでは、本邦以外での抗セルロプラスミン抗体によるアナフィラキシーの症例報告や原著は確認できなかった。

本症例は重篤な副作用を呈する3カ月前にRBC輸血既往があり、検出された抗セルロプラスミン抗体は同種抗体である可能性はある。しかし、患者はセルロプラスミン欠損症でなく、抗体による蛋白の減少がみられていないことを考慮するとセルロプラスミンの遺伝子多型等による抗原性の違いで産生された抗体であるとは考え難い。また、遺伝子多型や抗原性の差異によって産生された抗体であるなら、患者本人のセルロプラスミンと反応しなくとも投与されたRBC中のセルロプラスミンと反応してNHTRsを生じると推察されるが、本症例はRBC輸血で一度も副反応を生じていない。以上を総括すると、本症例で検出された抗セルロプラスミン抗体は免疫同種抗体の可能性は低く、本抗体が今回の重篤な副作用を惹起したという直接的な証拠は得られなかった。

今後の血小板輸血には注意を要する。血漿蛋白欠損症例では、蛋白抗原陰性血の輸血が有効である¹³⁾¹⁴⁾。しかし原因が特定できないアナフィラキシーショックを生じる患者における血小板輸血は、洗浄血小板輸血で対応すべきと考える。血小板製剤の輸血による蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーなどの副作用のうち、種々の薬剤の前投与の処置等で予防できない副作用を防止する目的で、血小板製剤を洗浄・置換する有用性が示されている(調製法は、日本輸血・細胞治療学会の「洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Ver IV)¹⁵⁾」を参照のこと。なお2013年4月より洗浄血小板調製に係る協力を最寄りの血液センターに依頼できる)。現在本症例は、居住地近くの地域中核病院で治療を継続しているため、今後血小板製剤の輸血が必要になった場合には日本赤十字社東北プロッ

ク血液センターから洗浄血小板が供給される体制を整えた(2016年1月現在、治療が奏効しており輸血非依存性を維持している)。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容の一部は、第106回日本輸血・細胞治療学会東北支部例会(2015年、福島)において発表した。

文 献

- 1) 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.
- 2) アナフィラキシーガイドライン, 第1版, 日本アレルギー学会, 2014.
- 3) 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: 452—457, 1990.
- 4) 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: 317—323, 2000.
- 5) 古田幸子, 東 尚美, 渡辺嘉久, 他: 抗IgA抗体によると思われる輸血副作用の1症例. 日本輸血学会雑誌, 50: 419—424, 2004.
- 6) Morishita K, Shimada E, Watanabe Y, et al: Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-haptoglobin in a patient with a haptoglobinemia. Transfusion, 40: 120—121, 2000.
- 7) 高橋雅彦, 宇津木和幸, 西田一雄, 他: 非溶血性副作用における抗血漿タンパク質抗体の臨床的意義について—抗血漿タンパク質抗体検出例の追跡調査からの考察—, 血液事業, 25: 290, 2002 (抄録).
- 8) 島野佳恵, 荒井信之, 嶋田英子, 他: 非溶血性副作用発生症例における抗セルロプラスミン抗体の検索. 血液事業, 23: 561—566, 2000.
- 9) 鬼松幸子, 内田立身, 氏家知佳, 他: 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きたした1例. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 760—764, 2012.
- 10) Fujita M, Satoh C, Asakawa J, et al: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. V. Ceruloplasmin. Jinnri Idengaku Zasshi, 30: 43—50, 1985.
- 11) Daimon M, Kato T, Kawanami T, et al: A nonsense mutation of the ceruloplasmin gene in hereditary ceruloplasmin deficiency with diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun, 217: 89—95, 1995.
- 12) Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, et al: Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. Neurol, 57: 2205—2210, 2001.

- 13) Hirayama F: Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Hematol*, 160: 434—444, 2013.
- 14) 東 寛: 血小板輸血の適応と新たな副作用予防策. *臨床血液*, 54: 1974—1982, 2013.
- 15) 日本輸血・細胞治療学会ホームページ (http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/Ref9-1-150127_150604.pdf).

A CASE OF CONSECUTIVE SEVERE NONHEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION DUE TO IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE: DOES ANTI-CERULOPLASMIN ANTIBODY PLAY AN IMPORTANT ROLE IN ADVERSE REACTIONS?

Kazufumi Yamagata¹⁾, Yoshiko Tamai¹⁾²⁾, Kazuto Tanaka²⁾, Mai Kumeta²⁾, Takayuki Osanai²⁾, Natsuki Kaneko²⁾, Tomonori Murakami³⁾ and Etsuro Ito²⁾⁴⁾

¹⁾Gastroenterology and Hematology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²⁾Division of Transfusion Medicine, Hirosaki University Hospital

³⁾Aomori Red Cross Blood Center

⁴⁾Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Abstract:

Anti-ceruloplasmin antibody in patients is reported to potentially be involved in nonhemolytic transfusion reactions (NHTRs). A 65-year-old man suffering from myelodysplastic syndrome (MDS) exhibited successive severe (grade 3) anaphylactic transfusion reactions to platelet concentrate (PC). Although his ceruloplasmin levels were in the normal range, antibodies against ceruloplasmin were detected. We considered anti-ceruloplasmin antibody to be a factors involved in the NHTRs, but the patient had never shown adverse responses due to RBC transfusions before or after these events of severe allergic reactions. We did not examine polymorphisms in his ceruloplasmin or subclasses of anti-ceruloplasmin antibody. We suspect the anti-ceruloplasmin antibody played little role in his anaphylactic transfusion reactions. Allergens proven to elicit allergic reactions are plasma proteins, such as IgA, haptoglobin, and complement component 4 (C4); however, details of other mechanisms of allergic reaction are largely unknown.

Further analysis will be required to avoid anaphylactic transfusion reactions in this patient, and we are going to use washed PC for future patients showing such allergic reactions.

Keywords:

nonhemolytic transfusion reaction, anti-ceruloplasmin antibody, irradiated platelet concentrate