

抗 Jk^a を保有する重症感染症患者への Jk^a 不適合赤血球を含有する顆粒球輸血

高野 希美¹⁾ 川畑 絹代¹⁾ 安田 広康¹⁾ 大原 喜裕²⁾ 藁谷 朋子²⁾
 佐野 秀樹²⁾ 菊田 敦²⁾ 大戸 齊¹⁾

再生不良性貧血治療中に重症感染症を併発し、保有する抗 Jk^a と不適合である赤血球を含む顆粒球を輸血したが、溶血反応が観察されなかった 10 歳代女児症例を経験した。患者は抗 Jk^a (力価 1 倍) を保有していたが、免疫抑制療法中に敗血症と多臓器不全に陥ったため、やむを得ず不適合赤血球を含む同種顆粒球輸血を実施した。ドナーとして選定された近親者は、輸血前のドナー検査により Jk (a+b-) で Jk^a 不適合であることが判明した。しかし、患者の容態が急速に悪化し、時間的猶予がなく、ABO 型一致、適合率約 30% である Jk (a-) ドナーを探し出すことが出来なかったため、Jk (a+) 赤血球 (計 160ml) を含む顆粒球輸血を施行した。顆粒球輸血後、直接抗グロブリン試験は陽転せず、抗 Jk^a も上昇しなかった。患者の生化学検査および輸血関連検査から、不適合 Jk (a+) 赤血球の溶血は観察されなかった。

キーワード：抗 Jk^a、顆粒球輸血、不規則抗体

はじめに

顆粒球輸血は、好中球減少時の感染症の治療を目的に行われる¹⁾²⁾。再生不良性貧血治療中に重症感染症を併発した抗 Jk^a 保有患者に対し、Jk (a+) 赤血球を含む顆粒球輸血を実施するも溶血反応が発生しなかった症例を経験した。

症 例

患者は 10 代女児、体重 38kg、A 型 RhD 陽性、既往歴なし。

近医にて WBC 2,900/ μ l、Hb 4.1g/dl、Plt 0.9 万/ μ l と汎血球減少を認め、当院にて再生不良性貧血と診断された。

入院 1 日目に赤血球輸血、9 日目に血小板輸血を開始し、27 日目に抗 Jk^a が検出された (照射赤血球濃厚液 (Ir-RCC-LR) 計 10 単位輸血後)。反応態度は生理食塩液法 (-)、ポリエチレングリコール-間接抗グロブリン試験 (PEG-IAT) (1+)、溶血所見なし。29 日目にシクロスポリン及びサイモグロブリンによる免疫抑制療法を開始。60 日目に敗血症および多臓器不全に陥ったため同種顆粒球輸血を実施することとした。ドナーに選定された近親者は、当院でのドナー検査により Jk (a+b-) で Jk^a 不適合であることが判明した。しかし、患者の容態が悪化し、直ちに顆粒球輸血が必要となっ

たため、翌日及び翌々日、A 型 RhD 陽性、Jk (a+) の近親者をドナーとする顆粒球輸血を施行した。顆粒球輸血 15 日後、敗血症性ショック、DIC により永眠した。

顆粒球採取

顆粒球輸血に関しては当院倫理委員会の承認を得ている。

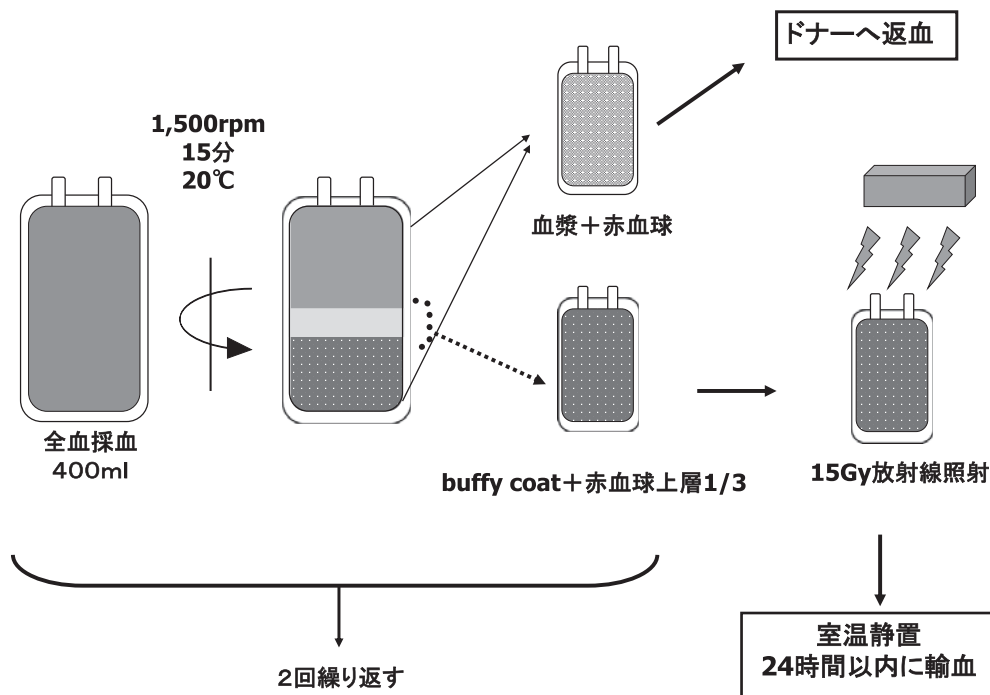
また、やむを得ず Jk^a 不適合赤血球を含む顆粒球輸血を行うことについて患者家族へのインフォームドコンセントを実施した。

顆粒球採取は、バッグ法にて実施し、抗凝固剤入りの輸血バッグを使用しドナーから全血 400ml 採血した¹⁾²⁾ (Fig. 1)。採血後、無菌的接合装置 TSCD-II (テルモ) を用いて無菌的に接合し採血ラインと生理食塩液ラインを繋ぎ、生理食塩液点滴を開始した。採取バッグと分離用の空バッグを無菌的に繋ぎ、大型遠心分離機 (1,500 rpm, 15min, 20°C) で遠心した。遠心後、採血バッグを分離スタンドにかけ、ゆっくりバッグを圧迫しながら血漿を分離バッグへ移す。別の空バッグを無菌的に繋ぎ替えた後、パフコートと赤血球上層 1/3 を分離し、顆粒球製剤として使用した。この工程を 2 回実施して、顆粒球製剤 2 バッグを採取した。残り 2/3 の赤血球分画が入ったバッグは先に血漿分画の入った分離バッグと無菌的に繋ぎ、1 つのバッグにまとめてよく

1) 福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部

2) 福島県立医科大学附属病院小児腫瘍内科

〔受付日：2016 年 1 月 8 日，受理日：2016 年 4 月 18 日〕

Fig. 1 顆粒球採取法 (バッグ法)³⁾

混和し、返血バッグとした。2つの返血バッグは生理食塩液点滴ラインに無菌的に繋ぎ、2度に分けてドナーへ返血した。採取した2バッグの顆粒球製剤へ15Gyの放射線を照射した後、それぞれ室温で保管し、採取当日と翌日24時間以内に輸血した。

顆粒球製剤

顆粒球製剤は、A型RhD陽性、Jk(a+b-)ドナーの製剤で、試験管法による交差適合試験の主試験は低イオン強度液-間接抗グロブリン試験(LISS-IAT)(±)、PEG-IAT(1+)であった。顆粒球輸血1回目(day0)の輸血量は115ml、混入赤血球量が約80ml、2回目(day1)の輸血量は110ml、混入赤血球量は約80mlであった。

経過

Day-1に脳出血を認め、心停止に陥ったため、day-1、day0にIr-RCC-LR計10単位、照射血小板濃厚液(Ir-PC-LR)30単位、新鮮凍結血漿(FFP-LR)240mlを投与した。Ir-PC-LRはその後連日10単位ずつ投与した。

顆粒球輸血後の経過を示す(Fig. 2)。Day2にWBC 400/ μ l、AST 1,438IU/l、LDH 5,566IU/lとそれぞれピークを示したが徐々に低下した。T-Bilはday8に5.3mg/dlとピークを示した。I-Bilは急変時(day-1)に2.1mg/dlまで上昇し、その後大きな変動はなかった。

Day-2のBUNは18mg/dl、Crは0.45mg/dlでday1

にBUN 44mg/dl、Cr 4.20mg/dlと上昇した。Crはその後減少傾向であったが、day8にBUNがピークとなり102mg/dl、Crは2.41mg/dlであった。

Day3のLDH isozymeを示す(Table 1)。LDH値は3,930IU/l、LDH isozymeでLDH5が18%と増加していた。

Day3のハプトグロビン(Hp)値は2-2型180mg/dlで低下は見られなかった。

輸血関連検査の経過を示す(Table 2)。試験管法による直接抗グロブリン試験(DAT)は顆粒球輸血前後ともに陰性、ジクロロメタン・ジクロロプロパン(DT)解離試験も陰性であった。患者血漿中の抗Jk^aは検出時、PEG-IATで1+であったが、その後w+と変化がなく、抗体価の上昇は観察されなかった。抗Jk^aの抗体価が低く(力価1倍)、IgGサブクラスは同定できなかった。

顆粒球輸血、抗生剤の投与、腎不全に対する持続的血液濾過透析(CHDF)などにより、炎症症状の改善や利尿の回復が見られた。CRPはday2で62.44mg/dlであったが徐々に減少しday13で17.05mg/dlであった。

考察

我々は、体重の少ない小児に対する顆粒球輸血の場合、ドナーの負担となるアフエレーシス法を施行せずに目標細胞数を採取することができるバッグ法が有効であると考えている³⁾。顆粒球製剤の混入赤血球量は我々が行ったバッグ法では400ml全血採血由来の顆粒球製剤約110mlでHt70%程度の80mlであった。小原は、

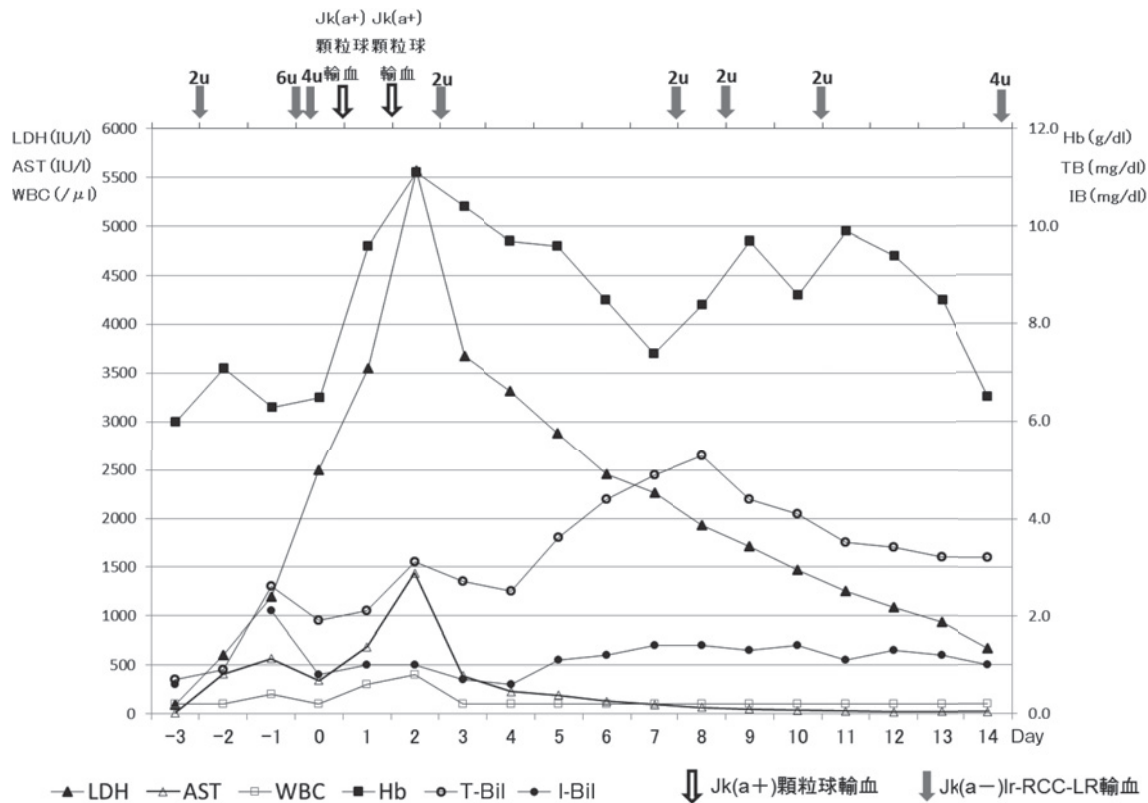


Fig. 2 顆粒球輸血後の臨床検査データの推移

Table 1 ハプトグロビン 及び LDH isozyme (day3)

・ハプトグロビン (Day3 採血)		
2-2 型 180mg/dl (71 ~ 160mg/dl)		
・LDH isozyme (Day3 採血)		
LDH	3,930U/l	(120 ~ 245U/l)
LDH1	23%	(21 ~ 31%)
LDH2	26%	(28 ~ 35%)
LDH3	22%	(21 ~ 26%)
LDH4	11%	(7 ~ 14%)
LDH5	18%	(5 ~ 13%)

アフエーシス法による混入赤血球 Ht 値は 20% 程度であると報告している⁴⁾。アフエーシス法由来の製剤容量は約 250ml であるため、混入赤血球量は約 50ml であると考えられる。アフエーシス法による顆粒球採取の場合、採取効率を上げるために赤血球沈降促進剤である高分子 hydroxyethylstarch (HES) を使用する。HES は体内に長期間蓄積することが知られており、腎障害など有害事象の報告もあるため⁵⁾、当院ではドナーの安全性を確保するためバッグ法による顆粒球採取を実施している。

顆粒球製剤中の混入赤血球量は、day0, day1 とともに約 80ml であった。日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液 1 単位の赤血球量が約 75ml で、それと同量の Jk^a

不適合赤血球を含む顆粒球輸血が 2 回行われたことになる。

我々は、1998 年 1 月から 2008 年 12 月までの 40,887 件の不規則抗体検査において抗 Jk^a を 23 件検出した (1,777 件に 1 件, 0.06%)⁶⁾。抗 Jk^a は溶血性輸血副作用の原因抗体として重要であり、特に遅発性溶血性副反応 (DHTR) に関与した報告例が多い^{7)~9)}。また、Villa らは、抗 Jk^a による急性溶血性輸血副反応 (AHTR) 症例を報告している¹⁰⁾。そのため、抗 Jk^a 保有患者へ Jk (a+) 赤血球を含む顆粒球輸血を施行したことによる溶血が予測された。しかし、DAT は陰性のままであり、抗体解離液からも不規則抗体は検出されなかった。また、Hp 値も 180mg/dl と低下は認められず、顆粒球輸血後の抗 Jk^a 抗体価にも変化が認められなかった。急変時より大量の輸血、補液が行われており、顆粒球製剤中の Jk (a+) 赤血球あるいは患者血漿中の抗 Jk^a の希釈が考えられた。

その他の生化学検査において、輸血前の T-Bil と I-Bil はそれぞれ 0.7mg/dl, 0.6mg/dl で day10 にそれぞれ 4.1mg/dl, 1.4mg/dl と増加したが、溶血のパラメータである I-Bil よりも D-Bil の方が優位であった。また、day3 において LDH isozyme の LDH5 に優位な増加がみられた。一般的に、溶血の場合、LDH1, 2 が増加し、LDH5 の増加は肝炎、肝臓、骨格筋の損傷でみられるた

Table 2 輸血関連検査

	抗体 検出時	Day -4	Day -2	Day -1	Day0	Day1	Day2	Day4	Day6	Day8	Day9	Day12	Day14
DAT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT 解離試験					-	-	-	-	-	-	-	-	-
不規則抗体検査 抗 Jk ^a (PEG-IAT 法)	1+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+	w+
抗 Jk ^a IgG サブクラス	検出感度 以下												検出感度 以下

め、輸血後2日目の T-Bil と LDH の上昇は肝機能の低下によるものと考えた。Day1 には BUN 44mg/dl, CRE 4.20mg/dl と腎機能の低下も見られ、生化学検査データの変動は多臓器不全によるものと考えた。

不適合輸血にもかかわらず顆粒球輸血後の抗 Jk^a の力価が上昇せず、溶血反応が見られなかった要因として、患者がシクロスポリンとサイモグロブリンによる免疫抑制療法中であったこと、重症感染症であったこと、抗体価が低かったことが考えられる。ヘルパー T 細胞が減弱し、B 細胞は T 細胞からの活性化刺激を得ることが出来ず、抗体産生細胞への分化ができなかったと思われる¹¹⁾。そのため、顆粒球輸血後の抗 Jk^a の力価が上昇せず、溶血反応が見られなかった可能性がある。

まとめ

免疫抑制療法中に Jk^a 不適合の赤血球を多く含む顆粒球輸血が施行された小児症例で、抗 Jk^a による Jk(a+) 不適合赤血球の溶血反応はなかったと推定した。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 菊田 敦, 大戸 斉：顆粒球輸血, 編者 大戸 斉, 遠山 博, 小児輸血学, 中外医学社, 東京, 2006, 227—238.
- 2) 大坂顯通, 大戸 斉, 菊田 敦, 他：安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. 日本輸血学会雑誌, 50 : 739—745, 2004.
- 3) Kikuta A, Ohto H, Nemoto K, et al: Therapeutic transfusions of granulocytes collected by simple bag method for children with cancer and neutropenic infections: results of a single-centre pilot study. Vox Sang, 91: 70—76, 2006.
- 4) 小原 明：顆粒球輸血. 日本輸血学会雑誌, 50 : 27—32, 2004.
- 5) Hartog CS, Natanson C, Sun J, et al: Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. BMJ, 349: g5981, 2014.
- 6) Okutsu M, Ohto H, Yasuda H, et al: Increased detection of clinically significant antibodies and decreased incidence of delayed haemolytic transfusion reaction with the indirect antiglobulin test potentiated by polyethylene glycol compared to albumin: a Japanese study. Blood Transfusion, 9: 311—319, 2011.
- 7) 内川 誠：赤血球型, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学改訂第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 309—313.
- 8) 櫻木美基子, 清川知子, 細川美香, 他：輸血後不規則抗体陽性化症例の臨床経過についての検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 59 : 579—585, 2013.
- 9) 山口富子, 安田広康, 佐藤久美子, 他：複数の抗体(抗 C, 抗 e, 抗 Jk^a, 抗 P, 抗体)により短期間に2回連続して発症した遅発性溶血性輸血副作用. 日本輸血学会雑誌, 43 : 896—900, 1997.
- 10) Villa MA, Moulds M, Coluccio EB, et al: An acute haemolytic transfusion reaction due to anti-Jk^a. Blood Transfusion, 5: 102—106, 2007.
- 11) 烏山 一：免疫系のしくみと働き, 編者 宮坂信之, 烏山 一, 浅川英男, 他, 新版臨床免疫学第2版, 講談社, 東京, 2014, 18—20.

GRANULOCYTE TRANSFUSION FROM A DONOR WITH Jk^a-POSITIVE RED CELLS TO A CHILD PATIENT WITH ANTI-Jk^a

Nozomi Takano¹⁾, Kinuyo Kawabata¹⁾, Hiroyasu Yasuda¹⁾, Yoshihiro Ohhara²⁾, Tomoko Waragai²⁾, Hideki Sano²⁾, Atsushi Kikuta²⁾ and Hitoshi Ohto¹⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital

²⁾Department of Pediatric Oncology, Fukushima Medical University Hospital

Abstract:

We report a case of aplastic anemia in a child complicated by severe infection, for which granulocytes with incompatible red cells (total 160 ml) were transfused. A pediatric patient known to have anti-Jk^a antibodies (titer 1) developed sepsis and multi-organ failure during immunosuppressive therapy. An ABO-compatible related donor was found to be Jk (a + b -). In this instance, no hemolytic transfusion reaction was observed. Among Japanese, only 30% of ABO-compatible donors are Jk (a -). After granulocyte transfusion, the direct antiglobulin test remained negative and anti-Jk^a titers did not rise. No hemolysis of Jk (a +) red cells was evident from biochemical and serological tests.

Keywords:

Anti-Jk^a, Granulocyte transfusion, Irregular antibody

©2016 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>