

## 赤血球自己抗体陽性患者への赤血球輸血の解析

山口 瞳<sup>1)</sup> 杉本 達哉<sup>1)</sup> 前沢由美子<sup>1)</sup> 櫻井 朋美<sup>1)</sup> 小山 暁史<sup>1)</sup>  
 中塩屋千絵<sup>1)</sup> 板垣 浩行<sup>1)</sup> 武井美恵子<sup>1)</sup> 土田 文子<sup>1)</sup> 小林 信昌<sup>1)</sup>  
 小島 稔<sup>2)</sup> 吉場 史朗<sup>3)</sup> 矢部 普正<sup>4)</sup>

非特異的な反応を示す赤血球自己抗体の存在により, 交差適合試験や不規則抗体検査など種々の検査が干渉を受けることは一般的に知られている。

今回我々は, 赤血球自己抗体保有症例 13 症例に対して実施された赤血球輸血について解析を行った。

赤血球輸血を実施した 13 症例の疾患は AIHA が 9 例, 非 AIHA が 4 例であり, 検出された赤血球自己抗体は温式赤血球自己抗体が 12 例, 冷式赤血球自己抗体が 1 例だった。また, 赤血球自己抗体が患者血液型に特異性を認めたものが 1 例 (自己抗 c), 赤血球自己抗体と同種抗体の混在を認めたものが 1 例 (抗 c, 抗 E, 抗 Di<sup>a</sup>, 抗 M) であった。

13 例中 6 例で輸血後の Hb 値上昇率は 50% 以上の上昇を認め, また全例で重篤な溶血所見は認められなかった (LD, AST, T-Bil, I-Bil)。

赤血球自己抗体保有患者への赤血球輸血は, 適切な検査を実施して同種抗体の有無を確認すること, また, 赤血球輸血後の同種抗体産生防止のため主要な血液型抗原を患者血液型と一致させた製剤を選択することが重要である。

キーワード：赤血球自己抗体, 輸血, 自己免疫性溶血性貧血, 直接抗グロブリン試験

### はじめに

赤血球自己抗体陽性患者の直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test : DAT) は一部の DAT 陰性の自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) を除きほとんどの患者で陽性を示すが, AIHA 以外に胎児新生児溶血疾患 (hemolytic disease of the fetus and newborn : HDFN), 薬剤による影響などで陽性を示す場合もある<sup>1)</sup>。また, 赤血球自己抗体の性状により温式 AIHA, 寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD), 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria : PCH) に大別される<sup>2)</sup>。しかし, 赤血球自己抗体には非溶血性の臨床的意義のないものから, 赤血球寿命の短縮を引き起こし Hb 値の低下を招く AIHA の原因となるものまで様々である<sup>3)4)</sup>。

赤血球自己抗体陽性患者への赤血球輸血は患者赤血球が赤血球自己抗体により感作され DAT が陽性を呈すること, 赤血球感作以上の赤血球自己抗体が産生され患者血漿中に遊離することにより, 不規則抗体検査や

交差適合試験に支障を及ぼすことがある。また, 患者血漿中に赤血球自己抗体とともに同種抗体が混在していることもあり, AIHA では輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある<sup>5)</sup>。そのため, 輸血はできる限り避けるべきとするのが一般的である<sup>5)</sup>。

各施設での赤血球自己抗体保有患者への赤血球輸血は, 各種テキストに沿った対応が行われている<sup>1)4)</sup>。今回我々は, 当院における赤血球自己抗体保有患者の赤血球輸血の対応について後方視野的に解析を行ったので報告する。

### 対 象

2008 年 1 月から 2014 年 9 月までの期間で 31 例の赤血球自己抗体陽性患者が検出され, このうち赤血球輸血が実施された 13 例を対象とした。疾患の内訳は温式 AIHA 単独, 基礎疾患ないし随伴疾患のあるものおよび CAD を含む AIHA が 9 例, 非 AIHA は TTP 1 例, 敗血症性ショック 1 例および慢性腎不全 2 例の 4 例で

1) 東海大学医学部付属病院臨床検査技術科輸血室

2) 東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科学

3) 東海大学医学部付属病院輸血室

4) 東海大学医学部基盤診療学系再生医療化学

〔受付日：2016 年 4 月 14 日, 受理日：2017 年 1 月 4 日〕

表1 赤血球輸血を実施した患者の性別・年齢・疾患

症例	性別	年齢	輸血歴	妊娠歴	疾患
1	M	73	+	-	Evans Syndrome
2	M	70	-	-	AIHA
3	F	18	-	-	AIHA, Systemic Lupus Erythematosus
4	F	78	+	+	AIHA, Myelodysplastic syndrome
5	F	30	-	-	Evans Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus
6	F	46	-	+	AIHA
7	F	70	+	+	Malignant Lymphoma, AIHA
8	F	67	-	+	Malignant Lymphoma, AIHA
9	M	56	+	-	CAD, 直腸癌
10	M	82	-	-	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
11	F	89	-	+	敗血症性ショック
12	F	79	-	+	慢性腎不全
13	F	67	+	+	慢性腎不全

AIHA : Autoimmune Hemolytic Anemia, CAD : Cold Agglutinin Disease

表2 コントロール群の性別・年齢・疾患

Control	性別	年齢	輸血歴	妊娠歴	疾患
1	M	67	+	-	Malignant Lymphoma
2	F	10	+	-	Acute Lymphocytic Leukemia
3	M	65	+	-	Malignant Lymphoma
4	M	64	+	-	Acute Myelogenous Leukemia
5	M	18	-	-	Acute Myelogenous Leukemia
6	M	30	+	-	Acute Myelogenous Leukemia
7	F	48	+	+	Malignant Lymphoma
8	M	54	+	-	Acute Myelogenous Leukemia
9	F	72	+	+	Acute Myelogenous Leukemia
10	F	66	-	+	Multiple Myeloma

あった (表1).

### 検討内容

1. 患者の初回輸血時に提出された不規則抗体検査, DAT および赤血球自己抗体の患者血液型に対する特異性の有無について調査した.

2. 赤血球輸血後の溶血所見の有無をみるために輸血後 Hb 値の上昇率, および LD, AST, 総ビリルビン (T-Bil), 間接ビリルビン (I-Bil) の5項目について調査した.

赤血球輸血後の Hb 値上昇率は, 輸血後の実測 Hb 値を予測上昇 Hb 値に対する比率で算出し, 輸血後の評価を行った. なお, 予測上昇 Hb 値は次の計算式から算出した.

予測上昇 Hb 値 (g/dl) = 投与 Hb 量 (g) / 循環血液量 (dl)

循環血液量 (dl) : 体重 (kg) × 70ml/kg/100

400ml 由来赤血球液の含有 Hb 量 = 53g/bag<sup>6)</sup>

LD, AST, T-Bil および I-Bil の4項目は赤血球輸血前後の検査値の上昇値 (輸血後検査値-輸血前検査値) で評価し統計学的解析を行った. また, 溶血所見は血

液疾患患者 10 名をコントロール群として対象患者と比較評価した (表2).

3. 赤血球輸血後に Hb 値上昇率が 50% 未満の7症例について輸血実施状況と Hb 値の推移を調査した.

### 方 法

#### 1. 赤血球自己抗体の吸着除去と不規則抗体検査

患者血漿の赤血球自己抗体の吸着除去は下記の方法で行った.

##### 1) クロロキン処理法

洗浄した患者赤血球とクロロキン 2 リン酸塩溶液 (ガンマクイン, イムコア, 東京) を 1 : 4 の割合で添加し, 室温で 30 分~120 分放置, 再度 3 回洗浄し処理赤血球を得た. その後, クロロキン処理赤血球と患者血漿を 2 : 1 に加えて 37°C で 60 分吸着させ遠心により上清を得た.

##### 2) PEG 吸着法

患者赤血球, 患者血漿, PEG 溶液 (ポリエチレングリコール溶液, 和光純薬, 大阪) をそれぞれ等量ずつ加え, 37°C 15 分反応させ遠心により上清を得た.

##### 3) 不規則抗体検査

表3 赤血球自己抗体吸着前後の不規則抗体検査結果 (初回輸血時)

症例	IAT 方法	吸着方法	不規則抗体検査	
			自己抗体吸着前血漿	自己抗体吸着後血漿
1	LISS-IAT, IAT, PEG-IAT	クロロキン法	特異性なし (4+)	陰性
2	LISS-IAT	N.T	特異性なし (3+)	N.T
3	LISS-IAT	クロロキン法	特異性なし (2+)	陰性
4	LISS-IAT, PEG-IAT	PEG 吸着法	特異性なし (1+)	陰性
5	LISS-IAT	クロロキン法	特異性なし (2+)	陰性
6	LISS-IAT, IAT	クロロキン法	特異性なし (3+)	陰性
7	LISS-IAT, PEG-IAT	PEG 吸着法	特異性なし (2+)	陰性
8	LISS-IAT, IAT	クロロキン法	0~2+ (自己抗 c)	陰性
9	IAT	PEG 吸着法	特異性なし (3+)	陰性
10	LISS-IAT, IAT, PEG-IAT	PEG 吸着法	特異性なし (1+)	陰性
11	LISS-IAT	PEG 吸着法	特異性なし (2+)	陰性
12	LISS-IAT	N.T	陰性	N.T
13	LISS-IAT, IAT	クロロキン法	抗 M (同種抗体)	抗 E, 抗 c, 抗 Di <sup>a</sup> (同種抗体)

※LISS-IAT: 低イオン強度溶液-IAT, PEG-IAT: ポリエチレングリコール溶液-IAT, IAT: 反応増強剤無添加-IAT (37°C 60分)

不規則抗体スクリーニングはカラム凝集法による間接抗グロブリン試験 (indirect antiglobulin test: IAT) と酵素法を実施した。

不規則抗体同定検査と患者赤血球による赤血球自己抗体吸着後の血漿による不規則抗体の同定検査は、試験管法による生理食塩液法、反応増強剤無添加-IAT (37°C, 60分), PEG-IAT, カラム凝集法による LISS-IAT のいずれかを必要に応じて実施した。なお、試験管法での抗ヒトグロブリンは抗 IgG 試薬 (ガンマクロン抗 IgG, イムコア, 東京) を用いた。

## 2. DAT および赤血球自己抗体解離試験

### 1) DAT

3~5% 患者赤血球浮遊液 1 滴を生理食塩液で 3 回洗浄後、上清を除去した患者赤血球沈査に抗 IgG 試薬、抗 C3b・C3d 試薬 (オーソ®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, 東京), 多特異ヒトグロブリン試薬 (グリーンクームス<sup>TM</sup>, 和光純薬, 大阪) (ダイアクロン, バイオ・ラッド, 東京), 生理食塩液を各 2 滴ずつ添加し遠心判定した。

### 2) 赤血球自己抗体解離試験

患者赤血球からの赤血球自己抗体解離試験は DT 解離法 (オーソ®DT 解離液 II, オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス, 東京) もしくは酸解離法 (DiaCidel, バイオ・ラッド, 東京) から得られた抗体解離液で実施した。

#### ①DT 解離法

洗浄した患者赤血球と生理食塩液を 1:1 で混和、さらにこの混和液と等量の DT 解離試薬を加え 37°C で 5 分反応させ、遠心分離により解離液を得た。

#### ②酸解離法

患者赤血球 1ml を生理食塩液にて 1 回、試薬の指定洗浄液にて 4 回洗浄後、赤血球沈査と等量の解離溶液

を添加し、数回転倒混和した。その後 3,400rpm で 1 分間遠心分離した後の上清に緩衝液を 5 滴添加し、さらに 3,400rpm で 1 分間遠心分離し抗体解離液を得た。

患者赤血球からの赤血球自己抗体解離試験は、DT 解離法による抗体解離液では試験管法による PEG-IAT, 酸解離法による抗体解離液ではカラム凝集法による LISS-IAT を実施した。

### 3) 統計処理

輸血後の Hb 値上昇率, LD, AST, T-Bil および I-Bil の変動値について、Mann Whitney の U 検定で比較検定を行った。比較検定は  $p < 0.05$  で有意とした。

## 結 果

### 1. 初回輸血時の不規則抗体検査と DAT

クロロキン処理法または PEG 吸着法による赤血球自己抗体の吸着前後の不規則抗体は、吸着前では症例 13 が生理食塩液法で抗 M が検出された。また血液型特異性を認めない症例が 10 例、陰性が 1 例であった。なお、症例 8 に LISS-IAT および反応増強剤無添加-IAT で抗 c 自己抗体が検出された。

吸着後の検体では、赤血球自己抗体吸着前に抗 M が検出された症例 13 で抗 E, 抗 c, 抗 Di<sup>a</sup> の複数の同種抗体が LISS-IAT および反応増強剤無添加-IAT で検出された。また吸着後の未検査 2 例を除く症例の不規則抗体は陰性であった (表 3)。

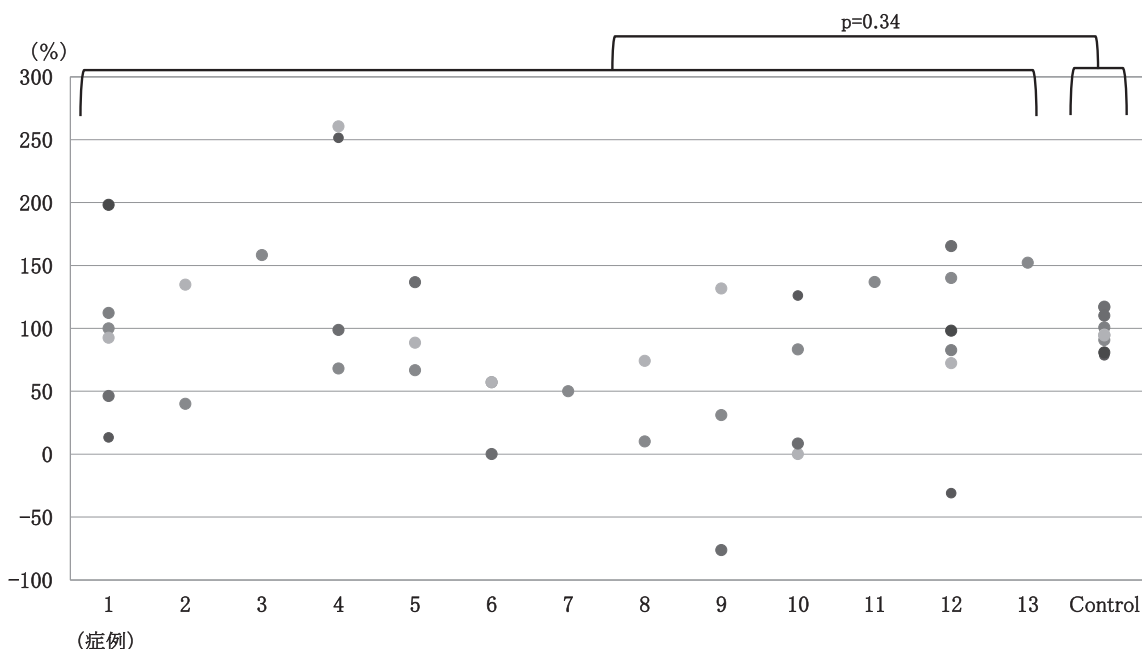
DAT は、症例 9 の CAD (抗 C3b・C3d は陽性) を除く 12 例で抗 IgG 試薬および多特異抗ヒトグロブリン試薬に対して陽性を認めそのうち 2 例 (1 例は w<sup>+</sup>) が抗 C3b・C3d 試薬に対しても陽性であった (表 4)。

### 2. 赤血球輸血後の溶血所見の解析調査

対象患者群全体の輸血回数は 39 回であり、症例ごとでは 1 回 (症例 3, 11, 13), 2 回 (症例 2, 7, 8), 3

表4 DATと赤血球自己抗体解離試験結果(初回輸血時)

症例	DAT			自己抗体解離方法	解離液の血液型特異性
	多特異	抗IgG	抗C3b, C3d		
1	3+	3+	1+	DT 解離	特異性なし
2	1+	w+	0	DT 解離	特異性なし
3	4+	4+	w+	DT 解離	特異性なし
4	1+	1+	0	酸解離	特異性なし
5	1+	2+	0	DT 解離	特異性なし
6	2+	2+	0	DT 解離	特異性なし
7	2+	1+	0	酸解離	特異性なし
8	3+	3+	0	DT 解離	抗c
9	0	0	1+	N.T	N.T
10	3+	2+	0	DT 解離	特異性なし
11	2+	2+	0	DT 解離	特異性なし
12	3+	3+	0	DT 解離	特異性なし
13	1+	1+	0	DT 解離	特異性なし



輸血後Hb上昇率：輸血後の予測上昇Hb値／輸血後の実測上昇Hb値

図1 輸血後Hb値上昇率

回(症例5, 6), 4回(症例4, 9, 10), 6回(症例1, 12)であった。

対象患者群およびコントロール群の輸血後Hb値上昇率, LD, AST, T-BilおよびI-Bilの変動値について図1~図5に, また, 輸血前検査値の中央値および範囲を表5に示す。上記検査項目5項目について対象患者群およびコントロール群の間に有意差を認めなかった。

しかし, 症例6の初回輸血後のみLDが594U/lから990U/l(1.7倍), I-Bilが2.8mg/dlから4.5mg/dl(1.6倍)と上昇を認め, 輸血副作用も診断項目のLD(上昇:  $\geq 1.5$ 倍), I-Bil(上昇:  $\geq 1.5$ 倍)<sup>7)</sup>を上回った。

### 3. 赤血球輸血後Hb値上昇率が50%未満であった7症例について赤血球輸血とHb値の推移の調査

図6はAIHA(症例1, 2, 6, 8, 9), 図7は非AIHA(症例10, 12)の各症例の結果である。各図での横軸は初回輸血からの日数, 縦軸はHb値を示す。赤血球製剤の選択は, 症例8以外は患者とRh抗原同型血を選択し, 症例8は抗c赤血球自己抗体に対応する抗原陰性血(Rhタイプ:DCCee)を選択した。交差適合試験は反応増強剤無添加-IATを実施し, 結果は症例1, 2, 6, 8, 10では主試験, 副試験ともに陽性, 症例9は主試験のみ陽性, 症例12は副試験のみ陽性であった。

AIHA 5例の初回輸血時Hb値はそれぞれ3.8g/dl,

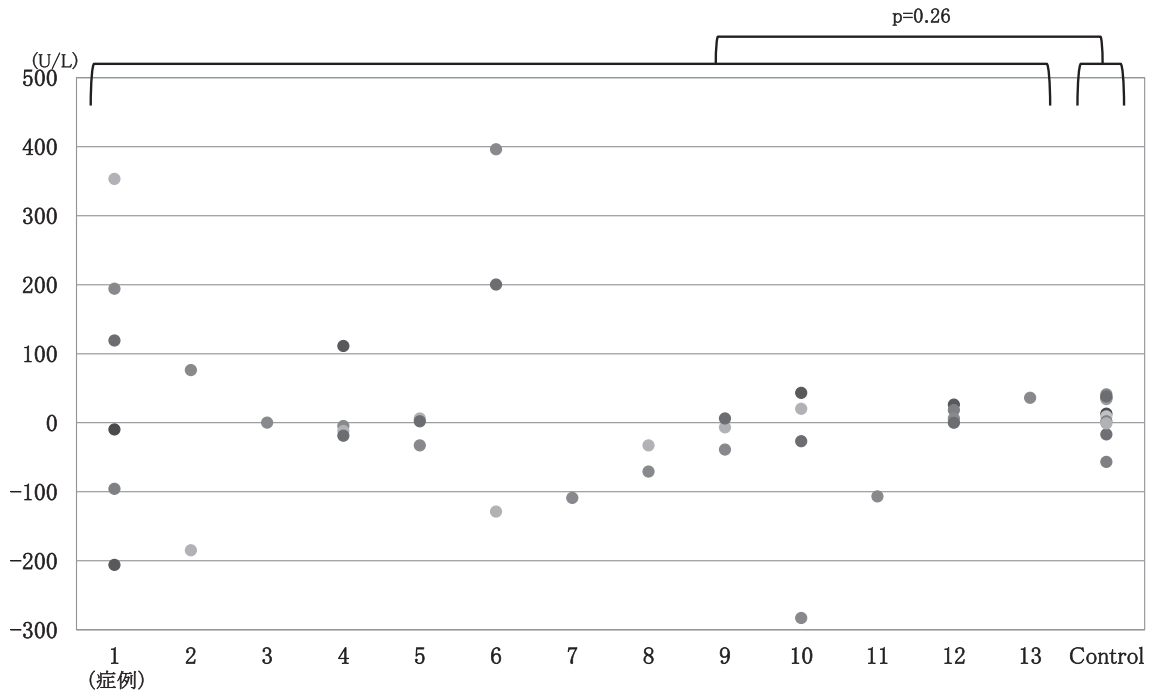


図2 LD 輸血後変動値

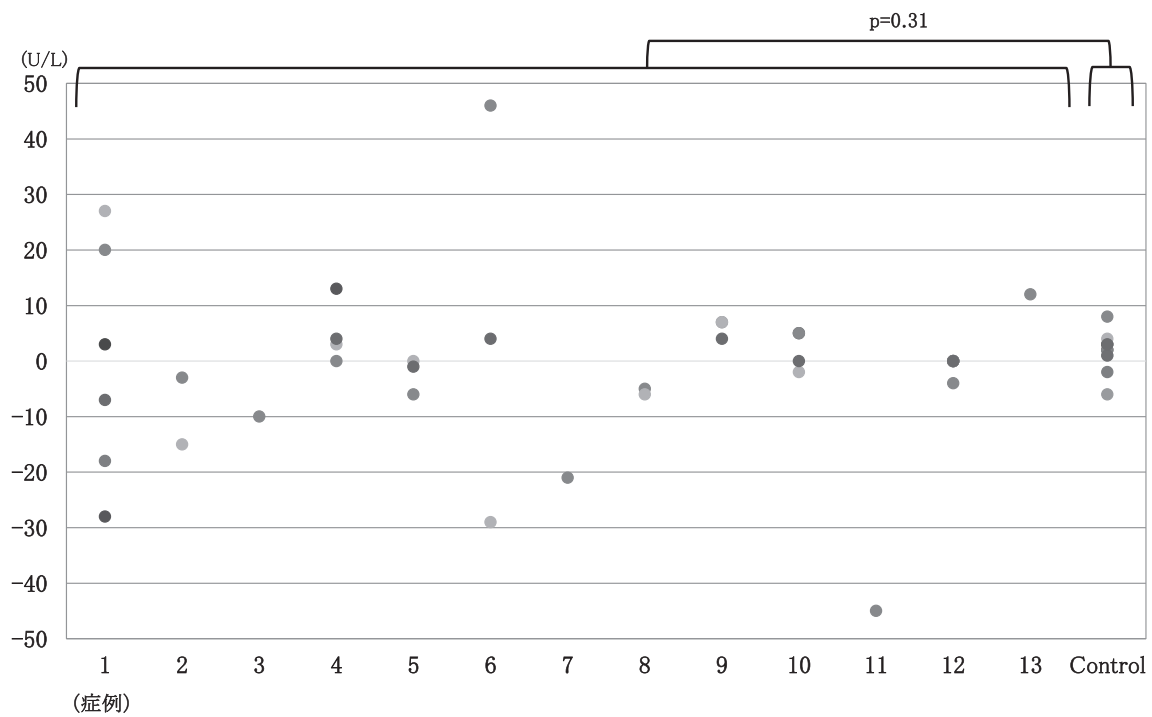


図3 AST 輸血後変動値

4.7g/dl, 3.4g/dl, 5.5g/dl, 7.7g/dlであった(図6)。

症例1は初回輸血時よりステロイド薬投与下にて2単位赤血球液が16日間で6回輸血された。Hb値上昇率は3回目、4回目の輸血時に46.2%、13.2%(Hb値: 6.7g/dlから7.4g/dl, 6.9g/dlから7.1g/dl)と低値を示し、LDも3回目の輸血時に1,240U/lから1,359U/l,

4回目の輸血時に1,314U/lから1,108U/lと3回目の輸血時に上昇を認めたが、AST, T-BilおよびI-Bilの上昇は認められず、Hb値上昇率が低値の原因は不明であった。その後も初回輸血日から7日目および16日目に2単位赤血球液が2回輸血されたが、ともに50%以上の上昇率を認めた。初回輸血日から16日目以降にはHb

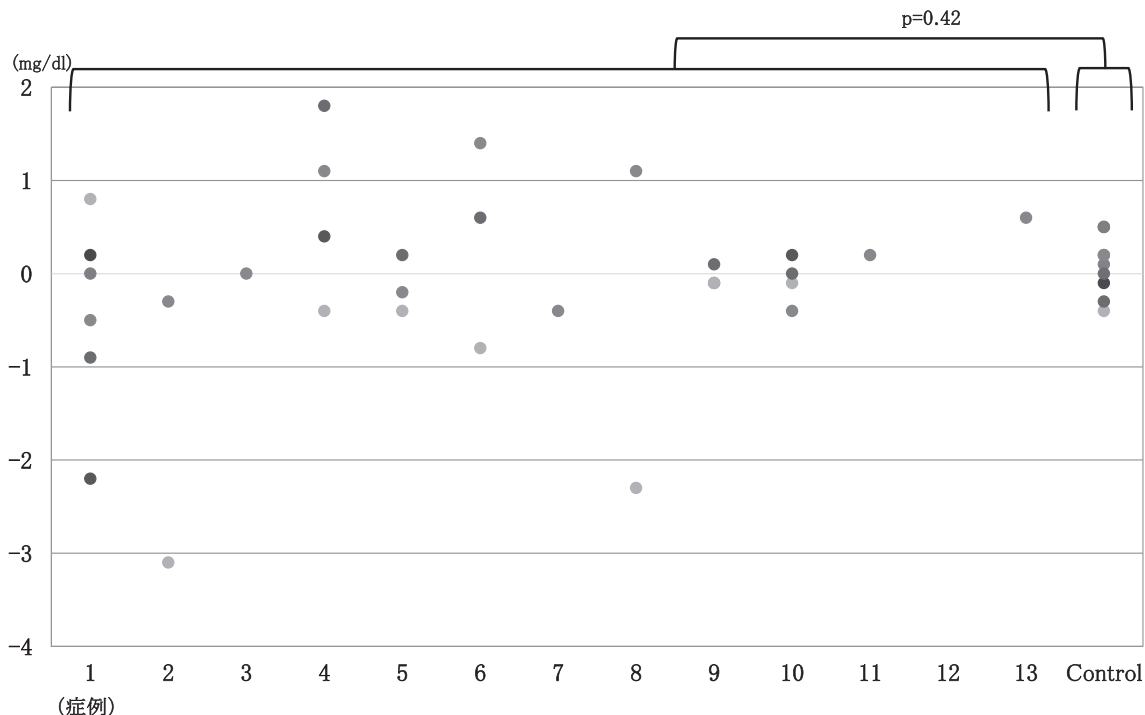


図4 T-Bil 輸血後変動値

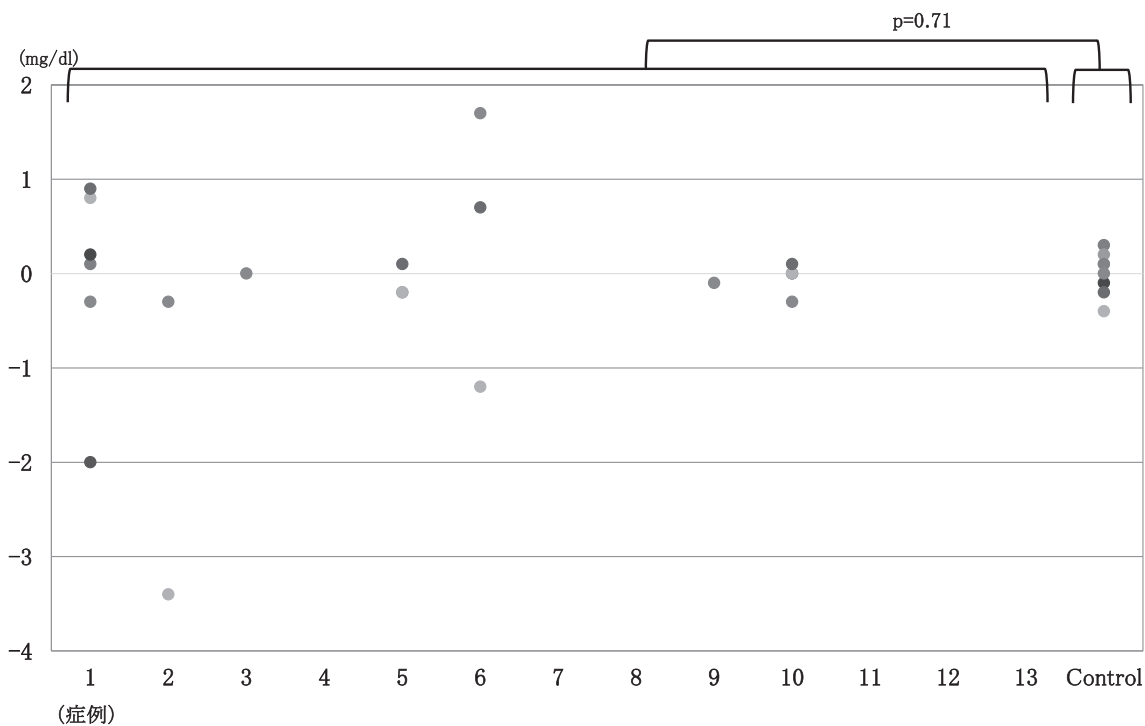


図5 I-Bil 輸血後変動値

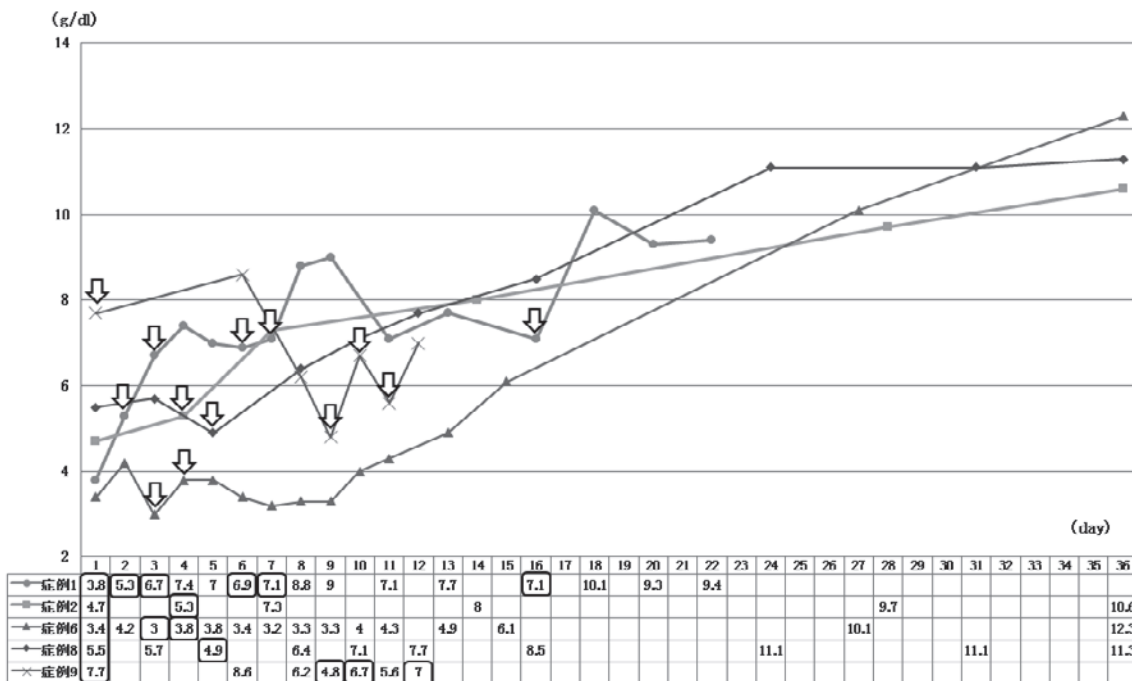
値 9.3g/dl~10.1g/dl であった。

症例 2 はステロイド薬投与下(初回輸血時は無投与)にて 2 単位赤血球液が 3 日間で 2 回輸血された。初回輸血後の Hb 値上昇率は 40.0% (Hb 値: 4.7g/dl から 5.3g/dl) と低値を示し、LD も 597U/l から 673U/l

と上昇を認めたが、AST、T-Bil および I-Bil の上昇は認められなかった。2 回目の輸血後 Hb 値上昇率は 134.7% (Hb 値: 5.3g/dl から 7.3g/dl) と上昇が認められ LD、AST、T-Bil および I-Bil の上昇も認めなかった。この症例の初回輸血後 Hb 値上昇率の低値原因はステロイド薬

表5 輸血前検査値の中央値と範囲

症例	輸血回数	Hb (g/dl)		LD (U/l)		AST (U/l)		T-Bil (mg/dl)		I-Bil (mg/dl)	
		中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
1	6	6.8	3.8 ~ 7.1	997.5	425 ~ 1,314	57.5	20 ~ 88	8.0	3.1 ~ 8.8	6.8	2.0 ~ 7.1
2	2	5.0	4.7 ~ 5.3	635.0	597 ~ 673	34.5	33 ~ 36	6.0	5.8 ~ 6.1	4.4	3.5 ~ 5.2
3	1	3.5	3.5	908.0	908.0	46.0	46.0	1.1	1.1	0.9	0.9
4	4	6.8	5.9 ~ 7.4	189.5	131 ~ 249	8.0	6 ~ 85	0.9	0.8 ~ 1.7	N.T	N.T
5	3	4.2	3.4 ~ 5.8	146.0	145 ~ 178	13.0	7 ~ 16	2.1	1.4 ~ 2.3	1.1	0.8 ~ 1.3
6	3	3.4	3.0 ~ 3.8	1,081.0	594 ~ 1,220	86.0	63 ~ 115	3.6	2.8 ~ 3.6	2.8	1.9 ~ 3.1
7	2	5.2	4.8 ~ 5.5	1,134.5	1,080 ~ 1,189	62.5	52 ~ 73	2.0	1.8 ~ 2.2	N.T	N.T
8	2	5.2	4.9 ~ 5.5	496.0	428 ~ 564	24.0	18 ~ 30	9.1	9.0 ~ 9.1	N.T	N.T
9	4	6.9	4.8 ~ 7.7	252.5	234 ~ 277	31.5	23 ~ 44	0.8	0.5 ~ 1.2	0.2	0.1 ~ 0.2
10	4	6.8	6.0 ~ 7.2	312.0	209 ~ 712	22.0	18 ~ 26	0.7	0.7 ~ 1.5	0.5	0.4 ~ 1.0
11	1	6.2	6.2	503.0	503.0	155.0	155.0	0.2	0.2	N.T	N.T
12	6	6.4	5.1 ~ 6.8	383.0	220 ~ 409	16.0	15 ~ 16	N.T	N.T	N.T	N.T
13	1	6.7	6.7	243.0	243.0	29.0	29.0	0.4	0.4	N.T	N.T



※ □ ↓ : 赤血球輸血実施, day1は5症例とも赤血球輸血実施

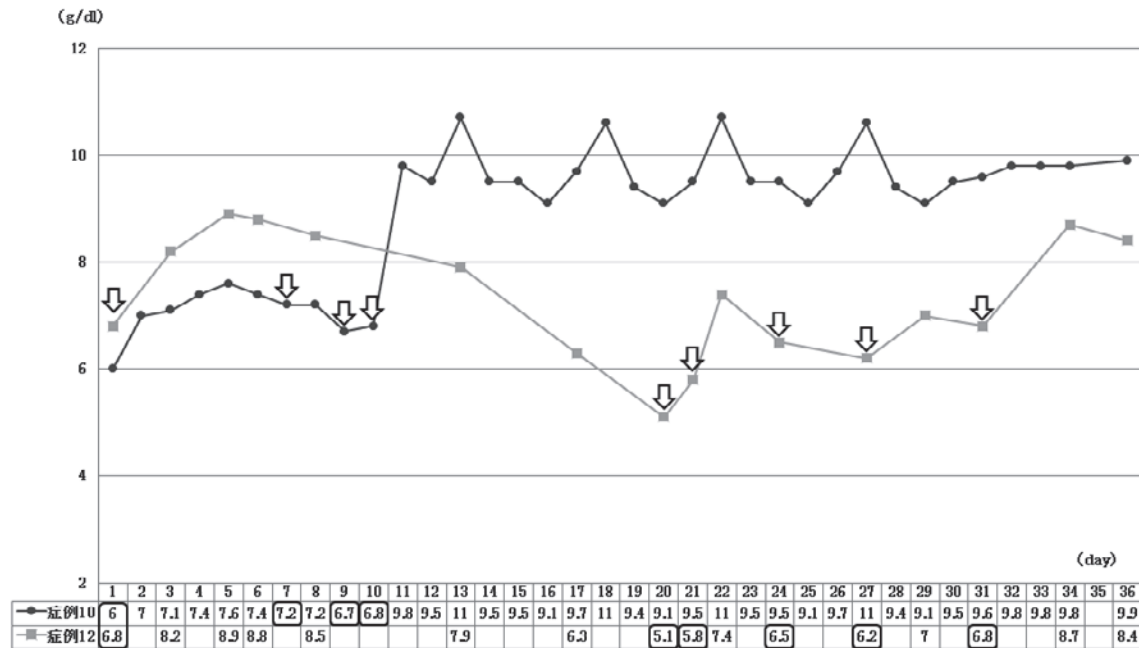
図6 輸血後Hb値上昇率が50%未満を示した症例のHb値推移 (AIHA)

無投与下であったため、血液型特異性のない赤血球自己抗体が原因と思われた。

症例6は初回輸血時よりステロイド薬投与下にて2単位赤血球液が4日間で3回輸血された。輸血後Hb値の上昇率は低値(57.1%, 57.1%, 0%)を示した。なお、Hb値上昇率が0%を示した3回目の輸血後、LDは1,091U/lから1,291U/l、ASTは86U/lから90U/l、T-Bilは2.8mg/dlから3.4mg/dl、I-Bilは1.9mg/dlから2.6mg/dlとすべて上昇を認めた。この症例の輸血後Hb値上昇率の低値の原因は血液型特異性のない赤血球自己抗体が原因と思われた。初回輸血から7日目にHb

値が3.2g/dlまで低下したが11日目頃からHb値の上昇が認められた。

症例8は抗c赤血球自己抗体に対する対応抗原陰性血を選択した(Rhタイプ:DCCee)。初回輸血時よりステロイド薬投与下にて2単位赤血球液を5日間で2回輸血された。この症例は初回輸血時の輸血前後Hb値の上昇率は10.0%(Hb値:5.5g/dlから5.7g/dl)と低値を認めたが、LDは564U/lから493U/lと上昇を認めず、ASTおよびT-Bilの上昇も認めなかった(I-Bilは未検)。また出血症状もないことから輸血後Hb値の低値原因は不明であった。2回目の輸血では輸血後Hb



※□↓: 赤血球輸血実施, day1は2症例とも赤血球輸血実施

図7 輸血後Hb値上昇率が50%未満を示した症例のHb値推移(非AIHA)

値の上昇率は74.1% (Hb値: 4.9g/dl から 6.4g/dl) であり, その後, 初回輸血から8日目頃からHb値の上昇が認められた。なお赤血球輸血による新たな同種抗体の産生は認めなかった。

症例9はステロイド薬, 免疫抑制剤の無投与下にて12日間で4回の赤血球輸血が行われ, その輸血量は初回, 3回, 4回目が各4単位, 2回目は2単位の赤血球液が輸血された。初回輸血では輸血後Hb値の上昇率が31% (Hb値: 7.7g/dl から 8.6g/dl) と低値を認めたが, LDは264U/l から 225U/l と上昇を認めず, ASTおよびT-Bilの上昇も認めなかった (I-Bilは未検)。また脳内出血および下血が認められ輸血後Hb値の低値は出血が原因と思われた。なお初回輸血から13日目に原疾患による全身状態の悪化により死亡した (4回目の輸血後検査は未検)。

非AIHAの2例の初回輸血時Hb値は, 症例10が6.0g/dl, 症例12は6.8g/dlであった (図7)。

症例10は初回輸血からステロイド薬, 免疫抑制剤の無投与下にて血漿交換療法施行中に2単位赤血球液を10日間で4回の輸血が実施された。2回目と3回目の輸血で輸血後Hb値の上昇率はそれぞれ0%, 8.4%と低値を示したが, 原因は消化管出血であった。その後止血処置によりHb値は9.1g/dl~10.7g/dlを維持していた。

症例12はエリスロポエチン抵抗性の慢性腎不全の患者であり約1カ月間にステロイド薬や免疫抑制剤の無投与下で6回の赤血球輸血が行われた。2回目~5回目

の赤血球輸血は初回輸血日から20日目以降に行われた。2回目以降の輸血目的は軽微な消化管出血および疾患による貧血改善であった。

よって7症例の輸血後Hb値の上昇率が低値を示した原因は, 赤血球自己抗体と考えられるものが2例, 消化管などの出血によるものが3例, 不明が2例であった。

なお, 呼吸困難, 血圧低下, 意識障害, 赤褐色尿などの重篤な溶血性輸血副作用を認めた症例はなかった。

## 考 察

AIHAに対する赤血球輸血はできる限り避けるのが一般的である。しかし, 椿らの報告では輸血担当医のAIHAに対する赤血球輸血に踏み切るHb値は急性増悪例, 慢性例それぞれ6.0g/dl, 5.0g/dlという考え方も多く<sup>8)</sup>, 生命維持に必要なHb値を維持するための輸血であれば, 機を失することなく行う必要があるとする意見もある<sup>5)</sup>。また, AIHAにおける治療はステロイド薬や免疫抑制剤投与が優先的に行われ, 赤血球輸血を実施するのは高度の貧血時や急激な悪化時などである<sup>5)</sup>。我々の調査においてもAIHAは症例9を除き8例にステロイド薬が投与されていた (非AIHAの4例は未投与)。

今回解析した13例の赤血球輸血トリガー値は, データには示していないが, 9例のAIHAでは輸血前Hb値が5.0g/dl以上で3例 (冷式AIHAの1例含む), 5.0g/dl未満で6例に輸血が行われており (症例10~13



の非 AIHA は全例 6.0g/dl 以上) 患者の病態を考慮した赤血球輸血が行われていると考えられた。

今回の対象患者で特に出血症状がないにも関わらず赤血球輸血後 Hb 値の上昇が認められた場合とない場合があった。この理由として、AIHA 患者が保有する赤血球自己抗体の補体との結合力、ステロイド薬の投与効果、輸血による新たな赤血球自己抗体の関与などが考えられた。

赤血球自己抗体陽性患者で特に温式 AIHA の患者は一般に免疫能が亢進している<sup>4)</sup>。通常患者の同種抗体保有率が約 1%<sup>9)</sup>であるのに対し、赤血球自己抗体保有患者が同種抗体を同時に保有する割合は約 12~40% との報告があり<sup>10)</sup>、同種抗体に関連した赤血球自己抗体の多くは赤血球輸血による影響であるとの報告もある<sup>11)</sup>。今回の調査から当院における赤血球自己抗体と同種抗体の両者を保有している割合は 8% であり前述の数値と比較すると低い結果であった。この理由として、赤血球自己抗体の吸着操作を行っても完全に吸着できない場合もあり、赤血球輸血後の患者の溶血所見の有無や新たな同種抗体の産生など注意深く経過観察を継続する必要があると考えられた。

なお、今回の調査で赤血球自己抗体と同種抗体の混在を認めた症例 13 は、同種抗体の特異性に対応する抗原陰性の赤血球製剤を選択したが反応増強剤無添加-IAT による交差適合試験は主試験、副試験ともに陽性であった。赤血球輸血は 1 回のみであり 2 単位赤血球液を輸血した。輸血後 Hb 値の上昇率は約 152% (Hb 値: 6.7 g/dl から 10.2g/dl)、その後は Hb 値 10g/dl~11g/dl を維持していた。

赤血球自己抗体が患者血液型抗原に特異性が認められる場合の赤血球製剤の選択方法は、血液型特異性を示す赤血球自己抗体に対応する抗原陰性血を選択する方法と、同種抗体の産生を防止するために患者と Rh 抗原同型血を選択する方法がある。調査時の当院の赤血球製剤の選択は赤血球自己抗体が Rh 血液型特異性を示した場合は対応した Rh 抗原陰性血を選択する方法を選択してきた。この方法は以前より言われているように赤血球輸血後の同種抗体の産生が懸念されていた。また、赤血球型検査ガイドラインから、AIHA (温式赤血球自己抗体保有患者) における輸血の赤血球製剤の選択においては同種抗体の産生を防止するために患者と Rh 血液型を一致させた血液を第一選択とし、赤血球自己抗体に血液型特異性を認める場合では、患者 Rh 血液型を一致させた血液の輸血に効果が見られない場合に限って患者の保有する赤血球自己抗体に対する抗原陰性血を選択するよう推奨されている<sup>4)</sup>。

このことにより、症例 8 のような赤血球自己抗体に血液型特異性が見られた患者への赤血球製剤の選択は、

赤血球型検査ガイドラインに準拠して患者の Rh 表現型が一致あるいは適合した赤血球製剤を第一選択とし、その輸血効果が見られなかった場合には赤血球自己抗体の血液型特異性に対応する抗原陰性の赤血球製剤を選択する方法に変更した。

赤血球自己抗体を保有する症例では、検査を行う際に赤血球自己抗体の吸着操作や不規則抗体同定検査など検体量を多く要し、また検査時間を長く要することが多い。さらに輸血実施時にも適合血を得るのは困難なため、溶血性輸血副作用に対し注意深く観察する必要がある。そのため、医師、看護師など臨床サイドの協力が必要不可欠である。赤血球自己抗体保有患者への赤血球製剤の選択において、正しい血液型判定や同種抗体の有無を証明するための検査技術および知識の習得は必要であり、適切な検査結果を臨床サイドに伝えることが重要である。

著者の COI 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会: スタンダード輸血検査テキスト, 第 2 版, 医歯薬出版, 東京, 2015.
- 2) 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓: 三輪血液病学, 文光堂, 東京, 2006, 1181.
- 3) Klein HG., Anstee DJ.: Red cell antibodies against self-antigens, bound antigens and induced antigens, Molli-son's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 12 ed, Blackwell, London, 2014.
- 4) 日本輸血・細胞治療学会ホームページ: 赤血球型検査 (赤血球系検査) ガイドライン (改訂 2 版) <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/10/4aa47f2fc042d7a5eef0bfb9034088b1.pdf> (2016 年 10 月現在).
- 5) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド (平成 26 年度改訂版), 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業, 特発性造血障害に関する調査研究 研究代表者 黒川峰夫, 2015.
- 6) 厚生労働省編: 血液製剤の使用指針 (改定版), 血液製剤の使用にあたって (第 4 版), じほう, 東京, 2009, 64.
- 7) 日本輸血・細胞治療学会輸血副作用対応ガイド改訂版作成タスクホース委員会: 輸血副反応ガイド, 日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2014, 24-28.
- 8) 椿 和央: 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 患者への輸血, Japanese Journal of Transfusion Medicine, 45(6) : 706-710, 1999.

- 9) 前田平生, 遠山 博: 輸血の副作用・合併症, 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, 554.
- 10) Branch DR, Petz LD: Detecting alloantibodies in patients with autoantibodies. *Transfusion*, 39: 7, 1999.
- 11) Ahrens N., et al: Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. *Transfusion*, 47: 813—816, 2007.

## ANALYSIS OF RBC TRANSFUSION IN PATIENTS WITH AUTOANTIBODIES

*Hitomi Yamaguchi*<sup>1)</sup>, *Tatsuya Sugimoto*<sup>1)</sup>, *Yumiko Maezawa*<sup>1)</sup>, *Tomomi Sakurai*<sup>1)</sup>, *Akifumi Koyama*<sup>1)</sup>, *Chie Nakashioya*<sup>1)</sup>, *Hiroyuki Itagaki*<sup>1)</sup>, *Mieko Takei*<sup>1)</sup>, *Fumiko Tsuchida*<sup>1)</sup>, *Nobumasa Kobayashi*<sup>1)</sup>, *Minoru Kojima*<sup>2)</sup>, *Fumiaki Yoshiba*<sup>3)</sup> and *Hiromasa Yabe*<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Medical Technology and Department of Blood Transfusion Service, Tokai University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Hematology and Oncology, Tokai University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Blood Transfusion Service, Tokai University Hospital

<sup>4)</sup>Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine

### **Abstract:**

It is well known that non-specific autoantibodies interfere with the results of cross-match tests and irregular antibody examination.

We retrospectively analyzed the results of laboratory tests and the effects of RBC transfusion in 13 patients with autoantibodies.

9 patients were diagnosed with autoimmune hemolytic anemia and 4 patients with non-autoimmune hemolytic anemia. 12 patients had warm-type autoantibodies and one patient had the cold-type. One patient had autoantibodies that were specific to the patient's RBC (autoimmune anti-c) and another patient had both autoantibodies and alloantibodies (Anti-c, E, Di<sup>a</sup>, and M).

6 of 13 patients exhibited 50% or higher increase in hemoglobin after transfusion, but no patients showed severe levels of hemolytic markers (LD, AST, T-Bil, and I-Bil).

We conclude that it is important to detect the presence of alloantibodies in patients with autoantibodies, and to select adequate RBC preparation methods that match patients' main blood type to prevent alloantibody production.

### **Keywords:**

Autoantibody, Transfusion, Autoimmune hemolytic anemia, Direct antiglobulin test