

抗 Kp^c により溶血性輸血副作用を呈した 1 症例

石橋美由紀¹⁾ 長谷川智子²⁾ 山下香奈子¹⁾ 石井謙一郎¹⁾ 伊藤 幸子¹⁾
堀口 新悟¹⁾ 岡田亜由美¹⁾ 飛内 英里¹⁾ 影山有美子¹⁾ 古川 悠太¹⁾
早川 修司¹⁾ 上村 朋子¹⁾ 加藤 陽子¹⁾ 田崎 哲典¹⁾

低頻度抗原に対する抗体である抗 Kp^c による輸血副作用の報告例は国内外において見当たらない。今回我々は抗 Kp^c を有した患者に対し、対応抗原陽性の輸血が行なわれ、著しい副作用を呈した症例を経験したので報告する。患者は 50 歳男性で 27 年来の慢性腎臓病であり、移植歴・輸血歴を有していた。透析時に RBC-LR4 単位の輸血が行なわれ、翌日に血圧及び SpO₂ の低下、発熱とともに生化学検査で溶血を示唆する所見を認めた。院内及び東京都赤十字血液センターで精査の結果、患者血清中に抗 Kp^c、輸血された 2 本の製剤のうち 1 本から Kp^c 抗原が検出された。一般に、低頻度抗原に対する抗体の多くは 37°C より低温で反応するだけで臨床的意義は疑わしいとされているが、新生児溶血性貧血の報告もある。以上より、低頻度抗原に対する抗体による輸血副作用は極めてまれとはいえ、必ずしも軽視すべきではないと考える。

キーワード：Kell 血液型、抗 Kp^c、溶血性輸血副作用、低頻度抗原

はじめに

Kell 血液型抗原のひとつである Kp^c 抗原は現在、主にアジア系人種に検出され、その頻度は 0.18~0.32% と報告されている。また、抗 Kp^c は健常者の 0.006~0.008% に検出されている¹⁾。即ち、Kp (c+) 赤血球輸血による副作用は極めて稀で、実際、世界的にも報告例は殆どなく、その産生機序や臨床的意義などについては不明な点も多い。今回、当院において抗 Kp^c により溶血性輸血副作用を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50 歳男性，B 型 RhD 陽性，輸血歴あり。

既往歴：24 歳時に、慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で血液透析が導入された。28 歳時に実母をドナーとした生体腎移植を受けたが、31 歳時には移植腎の拒絶により再度血液透析導入となった。以後週 3 回の血液透析を施行していた。

現病歴：2011 年 3 月に腹痛，下痢を主訴に当院を受診し潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, UC) と診断された。加療後同年 7 月に退院したが維持透析病院で Hb 値が徐々に低下し、鉄剤にも反応不良で急激な貧血を認めため 2011 年 8 月に貧血精査目的で再入院となった。

2011 年 8 月某日 (Day0) 10 時より、透析時に RBC-LR4 単位の輸血が行なわれた。輸血前バイタルサインは血圧 103/61mmHg, 脈拍 71bpm, 体温 35.9°C であった。輸血前抗体スクリーニングは LISS-間接抗グロブリン試験 (以下, low-ionic-strength solution-indirect antiglobulin test ; LISS-IAT) で陰性であった。交差適合試験はプロメリン法で実施し、適合であった。13 時には輸血を終了したが、終了前より嘔気、悪心、頭痛、著明な倦怠感が出現した。14 時に 37.8°C の発熱を認め、15 時には 38.8°C まで上昇した。

輸血翌日 7 時には血圧が 70/48mmHg に低下し、酸素飽和度 (SpO₂) も 90 台前半となった。体温は 38.8°C で、原因として UC 以外に呼吸器や尿路感染なども考えられたが、臨床所見からは明らかな発熱の原因は推測困難であった。まずは透析時の穿刺に伴う細菌感染を疑い、セフェム系抗生剤が投与された。10 時 50 分の検査データでは、特に AST 253IU/l, LD 1,188IU/l, T-Bil 3.5mg/dl (D-Bil 1.6mg/dl, I-Bil 1.9mg/dl) が著明に上昇し、溶血を示唆する所見がみられた。また、WBC 25.6×10³/μl, FDP 400<μg/ml, D-D 100<μg/l, CRP 20.64mg/dl と各炎症マーカーが明らかに上昇していた (表 1)。

透析患者で易感染の状態であったため細菌性ショック

1) 東京慈恵会医科大学附属病院輸血・細胞治療部

2) 東京慈恵会医科大学附属柏病院中央検査部

〔受付日：2018 年 7 月 31 日，受理日：2018 年 10 月 22 日〕

表1 臨床検査値の推移

	Day-5	Day0			Day1		Day2	Day3	Day4	Day5
		10:30	14:30	16:30	10:50	16:45	7:00	7:00	10:00	10:00
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		4.9	1.0	4.6	25.6	24.5	16.2	12.2	8.7	8.1
Hb (g/dl)		7.0	11.5	10.8	9.6	8.6	7.8	7.5	7.1	7.9
PT (%)		100<			63	67	98	100<	100<	93
APTT (sec)		30.4			40.0	40.8	33.9	31.9	28.6	29.5
FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		2.0			400<		400<	165.0		19.0
D-D ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		0.7			100<		100<	86.4		9.3
AST (IU/l)		13			253	186	80	31	15	14
ALT (IU/l)		11			80	67	47	33	22	20
LDH (IU/l)		231			1,188	1,030	675	449	329	335
T-Bil (mg/dl)		0.3			3.5	2.6	1.4	0.9	0.6	0.8
D-Bil (mg/dl)		0.1			1.6	1.1	0.5	0.3	0.2	0.2
BUN (mg/dl)		50.0			48.0	54.0	64.0	49.0	56.0	28.0
Cre (mg/dl)		9.83			6.36	6.85	8.11	6.32	8.08	5.30
ハプトグロビン (mg/dl)						85.0				
CRP (mg/dl)		1.27			20.64	24.75	24.81	15.27	7.84	5.22
フェリチン (ng/ml)	257				54,166		36,692			

表2 交差適合試験の結果

	方法名		RBC-LR ①	RBC-LR ②
交差適合試験	プロメリン法	主試験	適合	適合
		副試験	適合	適合
交差適合試験	PEG-IAT法	主試験	適合	不適合
		副試験	N.T	N.T

表3 検索した低頻度抗原

Mit, St ^a , SAT, K, Kp ^a , Js ^a , Kp ^c , Ul ^a , C ^w , Co ^b , Dj ^a , P ^k , Wt ^a , Ls ^a , Bg ^a , Bg ^b , Lu ^a , Td, Kg, GEIS
--

クが疑われ、また持続緩徐式血液透析の必要性からICU管理となった。抗生剤もβラクタマーゼ阻害剤、ペニシリン、バンコマイシンへ変更された。輸血3日目には症状が安定し、ICUから一般病棟へ移ったが、原因が確定できなかったため、輸血14日目まで抗生剤の投与が続けられた。

輸血関連検査成績

1) 不規則抗体スクリーニング

副作用発生後(Day1)に、輸血前検体を用いてLISS-IAT以外の検査法(生理食塩液法(以下、生食法)、プロメリン法、フィシン法、PEG-間接抗グロブリン試験(以下、polyethylene glycol-indirect antiglobulin test; PEG-IAT))で抗体スクリーニングを実施したが、すべて陰性であった。なお、直接抗グロブリン試験(以下、direct antiglobulin test; DAT)も輸血前検体、輸血後検体(Day1)ともに陰性であった。

2) 交差適合試験

副作用発生後に、輸血前検体を用いてPEG-IATで交

差適合試験を実施したところ、RBC-LR製剤2本のうち1本が不適合となった(表2)。以上より、低頻度抗原に対する抗体の関与を疑い東京都赤十字血液センターへ精査を依頼した。

3) 東京都赤十字血液センターでの精査

輸血前後の患者血清と、スクリーニング赤血球、輸血された2本の該当製剤赤血球との反応性をLISS-IAT、フィシン法(37℃)、生食法(37℃、20℃)で検討した。その結果、院内で実施した交差適合試験(PEG-IAT)で不適合となった製剤②とのみ、陽性(LISS-IAT、フィシン法)となった。このため低頻度抗原に対する抗体の存在を疑い、製剤②の赤血球について表3に示す低頻度抗原を検索したところ、抗Kp^cとの反応が陽性であった。輸血後血清とKp^c赤血球との反応(LISS-IAT)は3例のKp(c+)赤血球と(4+)、3例のKp(c-)赤血球と(0)を呈した。

その他の検査結果も含め、東京都赤十字血液センターからの最終報告は以下の如くであった。

- ・患者血清中に抗Kp^cが検出された。
- ・PEG-IATで交差適合試験が不適合となった製剤②はKp^c抗原が陽性であった。
- ・血漿タンパク質の欠損はなかった。
- ・総IgE、特異的IgEともに基準値内であった。
- ・抗HLA抗体検査(FlowPRA法)でクラスI抗体、

クラス II 抗体が陽性となった。

4) 抗 Kp^c 抗体価測定, 各種検査法での反応態度

東京都赤十字血液センターでの検査結果を踏まえ、輸血前の残血清と同センターから提供された Kp^c 抗原陽性赤血球との反応態度を試験管法で検証した。生食法、プロメリン法では陰性、フィシン法では (2+)、PEG-IAT、LISS-IAT では (3+) を呈した。また、2 カ月間経時的に患者の抗 Kp^c 抗体価を測定した結果、副作用発生後も抗体価の上昇は認めず 256 倍で推移し、2 メルカプトエタノール (2ME) 処理後の血清でも同様の結果を示した。

なお、本文中で述べた各検査方法はすべて試験管法で実施した。

輸血副作用発生後の経過

副作用発生後も、透析時に輸血が繰り返行われた。いずれも PEG-IAT による交差適合試験陰性の血液で副反応なく終了している。

考 察

Kell 血液型システムには現在 KEL1 から KEL39 まで 36 の抗原が属しており、Kp^c 抗原 (KEL21) もその一つである²⁾。KEL 遺伝子は第 7 番染色体長腕 (7q33) にあり、19 のエクソンから成る。Kp^b が高頻度抗原であり、Kp^c 陽性者のほとんどは Kp (a-b+c+) である。Kp^b/Kp^c の相違は SNP (962CGG→CAG) による一つのアミノ酸の相違 (Arg281Gln) が原因とされている³⁾。Kp^c 抗原は赤血球形成の早い段階から発現し、主に骨髄や胎児の肝臓、精巣に分布している。その他、脳やリンパ器官、心臓、骨格筋にも少ないながら発現している⁴⁾。Kp^c 抗原の頻度は白人・黒人を問わず 0.01% 以下であるが⁵⁾、日本人においては 0.18%~0.32% との報告がある¹⁾。抗原出現頻度が 1% 未満の低頻度抗原であり、これまで国内外において抗 Kp^c による溶血性副作用や新生児溶血性疾患の報告はない。

本症例では輸血約 1 時間後に発熱を認め、さらに血圧低下、酸素飽和度の低下を示し、翌日の血液検査では白血球数、CRP が著しく上昇していた。患者は基礎疾患に潰瘍性大腸炎があり、透析中で易感染の状態であったことより、当初は何らかの感染を疑い抗生物質による治療が続けられた。しかし、原因となる菌の特定には至らず、感染の可能性は低いと考えられた。生化学検査で溶血を示唆する所見を認め、輸血検査では抗体スクリーニングが陰性にもかかわらず、PEG-IAT による交差適合試験で不適合となったことから、低頻度抗原に対する抗体による溶血性輸血副作用が疑われた。なお、不規則抗体 (IgG) による即時型溶血性副作用⁵⁾⁶⁾は、しばしば発熱や血尿がきっかけで気づかれる

が CRP の優位な上昇を示した報告は見当たらない。しかし、IgG タイプの抗 D で感作された赤血球を単核球に加え、サイトカインの濃度を測定したところ、炎症性サイトカインの一種である IL-1 が 6 時間ごろより上昇したとの報告があり、臨床的にも何らかの炎症マーカーの上昇が指標になる可能性はある。なお、薬剤性溶血性副作用において著しい CRP の上昇報告例がある⁷⁾。

東京都赤十字血液センターで患者血清中に抗 Kp^c が検出され、かつ患者に輸血された RBC-LR 製剤 2 本中 1 本が Kp^c 抗原陽性であることも判明した。しかし、当院での交差適合試験では不適合とならなかった。その理由として、抗体スクリーニングは LISS-IAT で行っていたが、陰性の場合は交差適合試験をインキュベーション時間も短く洗浄操作の不要なプロメリン法で行っていたためである。これを契機に交差適合試験の方法を見直し、現在は PEG-IAT で実施している。また、血液センターからの報告で HLA 抗体検査が陽性となったが、その特異性までは検査されていないため、今回の副作用に HLA 抗体が関与しているかは不明である。

永尾ら、森田らの報告では献血者の抗 Kp^c 陽性率は僅か 0.005% から 0.008% で、その殆どは自然抗体と考えられた。また、抗体は何れも 2ME に抵抗性を示し、IgG サブクラスは溶血性副作用と関係のある IgG1 及び IgG3 であった⁸⁾⁹⁾。今回の症例は DAT が陰性であったが、その理由として抗体価が 256 倍と高めであったこと、抗 Kp^c のサブクラスが IgG1 及び IgG3 であることから速やかに網内系で処理されたためと推察される。抗 Kp^c による同様の溶血性副作用症例でも、DAT は室温で 5 分のインキュベート後で弱陽性であったとの報告がある¹⁰⁾。

今回の症例は、移植歴・輸血歴を有するが過去に低頻度抗原である Kp^c 抗原の感作をうけたとは考えづらく、おそらく自然抗体として保有していたところに、抗原陽性の製剤が輸血され溶血性副作用を起こしたものとされる。AABB テクニカルマニュアルによれば、低頻度抗原に対する抗体の多くは 37°C より低温で反応するだけで臨床的意義は疑わしいとあるが¹¹⁾、低頻度抗原による新生児溶血性貧血の報告も散見される¹²⁾¹³⁾。以上より、低頻度抗原に対する抗体での輸血副作用の発生率は極めて低いとはいえ、必ずしも軽視すべきではないと考える。

結 語

今回、我々は低頻度抗原 (Kp^c) に対する抗体を有した患者に対応抗原陽性の輸血が行なわれ、著しい副作用を呈した症例を経験した。低頻度抗原に対する抗体を保有する患者は少なく、また、そこへ抗原陽性血が輸血される確率は極めて低い。このため抗体が溶血性

副作用を惹起しうる IgG であっても、臨床的重要性は軽視されがちである。特に抗 Kp^b による輸血副作用報告は国内外においても見当たらず、極めて貴重な臨床例と思われ報告した。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：稿を終えるにあたり、不規則抗体検出にご協力頂きました日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターの皆様へ深謝いたします。なお、本症例の要旨は第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 内川 誠：Kell, Kx 血液型，編者 遠山 博，輸血学，改訂第 3 版，中外医学社，東京，2004，298—300.
- 2) ISBT ホーム ページ：Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/> (2018 年 9 月現在).
- 3) Daniels G: The Kell and Kx Systems, In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, eds, TECHNICAL MANUAL, 16th ed, AABB, MD, 2008, 418—419.
- 4) Reid ME, Lomas-Francis C: THE BLOOD GROUP ANTIGEN Factsbook, 2nd ed, ELSEVIER, CA, 2007, 225—256.
- 5) Vidler JB, Gardner K, Amenyah K, et al: Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: a 5-year experience. *Br J Haematol*, 169: 746—753, 2015.
- 6) Mun SH, Lee SH, No MY: A case of acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Di^a antibody. *Korean J Anesthesiol*, 63: 353—356, 2012.
- 7) Oka S, Shiragami H, Nohgawa M: Intravascular hemolytic anemia in a patient with antibodies related to meropenem. *Intern Med*, 54: 1291—1295, 2015.
- 8) 永尾暢夫, 富田忠夫, 文 美玉, 他：献血者に見出した Kp^b 抗原とその抗体について. *衛生検査*, 33: 730—733, 1984.
- 9) 森田庄治, 高橋武良, 寺井清美, 他：稀な血液型 Kp^b について. *血液事業*, 6: 611—612, 1983.
- 10) Padmore R, Berardi P, Erickson K, et al: Acute extravascular hemolytic transfusion reaction due to anti-Kpa antibody missed by electronic crossmatch. *Transfus Apher Sci*, 51: 168—171, 2014.
- 11) Walker P: Analytical Phase of Antibody Identification, In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, eds, TECHNICAL MANUAL, 16th ed, AABB, MD, 2008, 490.
- 12) 坂本謙一, 安野哲也, 岡野創造：胎児母体間輸血症候群の既往分娩歴を認めた低頻度抗原不適合による新生児溶血性貧血の 1 例. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 44: 1236—1239, 2008.
- 13) 清水貴美子, 舟木伸夫, 菅野弘之, 他：抗 U¹ 抗体による新生児溶血性貧血の 1 例. *日本小児科学会雑誌*, 96: 1284—1287, 1992.

A DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION DUE TO ANTI-Kp^c ANTIBODIES

Miyuki Ishibashi¹⁾, Tomoko Hasegawa²⁾, Kanako Yamashita¹⁾, Kenichiro Ishii¹⁾, Sachiko Ito¹⁾, Shingo Horiguchi¹⁾, Ayumi Okada¹⁾, Eri Tobinai¹⁾, Yumiko Kageyama¹⁾, Yuta Furukawa¹⁾, Syuji Hayakawa¹⁾, Tomoko Kamimura¹⁾, Yoko Kato¹⁾ and Tetsunori Tasaki¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, The Jikei University Hospital

²⁾Department of Laboratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital

Abstract:

There are few reports on hemolytic transfusion reactions due to anti-Kp^c antibodies against low-incidence red blood cell (RBC) antigens (Kp^c) in Japan and abroad. Here, we report an extremely rare case of hemolysis after a homologous blood transfusion that was subsequently shown to be caused by anti-Kp^c antibodies. A 50-year-old male with chronic kidney disease for 27 years received 4 units of RBCs during hemodialysis. The next day, the patient developed a fever and dyspnea, and had a marked decrease in blood pressure. Hemolysis was suggested based on biochemical data. The Japanese Red Cross Tokyo Blood Center was asked to perform a detailed examination. The resulting report indicated that there were anti-Kp^c antibodies in the patient's blood and confirmed that a unit of blood transfused to him was Kp^c-Ag-positive. Generally, antibodies against low-incidence antigens are considered clinically insignificant because they react below 37°C; however, such antibodies reportedly induce hemolytic disease in fetuses and newborns. In conclusion, while transfusion-related adverse reactions due to antibodies against low-incidence antigens are extremely rare, it is important to note that these antibodies can induce serious hemolysis.

Keywords:

Kell blood group system, Anti-Kp^c, Hemolytic transfusion reactions, Low-incidence antigens