

輸血後の赤血球不規則抗体発現に関する前方向性研究

—パイロット試験の結果—

藤原 晴美 石塚 恵子 渡邊 弘子 古牧 宏啓 山田千亜希
 芝田 大樹 榛葉 隆人 砂子 桃子 根本 直紀 猪野 楓
 小沢茜香里 小幡由佳子 竹下 明裕

不規則抗体検査は、通常赤血球製剤の輸血後には実施しないため、輸血後の各不規則抗体の真の陽性率は不明である。輸血後の不規則抗体の陽性化について多施設共同前方向性研究を企画し、今回はそのパイロット試験を実施した。

2016年から2018年に当施設で初回の赤血球製剤の輸血を実施し、同意を得た被検者を対象に、不規則抗体の有無を追跡した。不規則抗体の発現に影響する因子として性別、年齢、原疾患、輸血歴、輸血量、輸血回数と最終の輸血日から最初の検査実施日までの期間を調査した。

参加の承諾は307例から得られ、輸血後263例に不規則抗体検査がのべ267回実施された。輸血前の不規則抗体の陽性率は1.6% (5/307例)、輸血後の陽性率は3.8% (10/263例)、1.9% (5例)で新規に不規則抗体(抗C:1例、抗Jk^a:1例、抗E+抗c:1例、抗E:2例)が検出された。輸血量の平均値は、新規に不規則抗体が検出された群が20±14(中央値:13)単位で、非検出群の7±8(4)単位に比べ多かった($p=0.002$)。

安全性や倫理面で本試験を実施する上で障害はなかった。

キーワード：赤血球不規則抗体、前方向性研究、輸血後、パイロット試験

緒 言

赤血球不規則抗体(不規則抗体)の発現に関するこれまでの報告では、発現率は0.7%から3.9%と幅がある^{1)~7)}。発現率は、国、人種、年齢、性別などの母集団や^{1)~7)}、各国の輸血医療を取り巻く環境⁸⁾、検査方法、調査の対象とする不規則抗体の種類(同種抗体、冷感抗体、自己抗体等)⁸⁾⁹⁾、研究方法等により影響される。このため、過去の報告を単純に比較することでは不規則抗体の発現に関わる因子を厳密に検討することは難しい。

不規則抗体の陽性化に関わる重要な因子として、過去の輸血回数や輸血量が報告されている¹⁰⁾。しかし本邦では輸血前に不規則抗体のスクリーニングと同定検査を実施するが、一般的に、輸血後には実施しない。このため、輸血を実施した全ての患者を母集団とした各不規則抗体の真の陽性化率は不明である。真の陽性化率を明らかにするためには輸血前後の不規則抗体検査を前方向的に検討する必要がある。

一方、不規則抗体は遅発性溶血性輸血副反応(delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR)の原因となるが、英国のThe Serious Hazards of Transfusionの報告

によれば、2017年の1年間にDHTRは23例発生している。このうち10例は溶血のみ認められ、残りの13例は発熱とヘモグロビン尿症と黄疸があった¹¹⁾。カナダでは、Heddleらによる2施設の調査で輸血後に不規則抗体が陽性化した58例中1例(1.7%)でDHTRを発生したと報告している¹²⁾。本邦では、櫻木らの単施設の調査で14例中1例(7.1%)にDHTRを認めた¹³⁾。DHTRによる死亡は、米国でSazamaが26例¹⁴⁾、本邦でHatanoらが1例を報告しているが¹⁵⁾、発生率は不明であり纏まった研究はない。輸血を行なった症例を追跡し、各不規則抗体の陽性化率およびDHTRの発生率と重症度を明らかにすることは重要である。

そこで、日本人の輸血後の不規則抗体の陽性化とその後の陰性化に及ぼす因子、さらにDHTRの発生率と重症度を明らかにするために、前方向性研究を企画した。今回は、準備中の多施設共同研究に向けたパイロット試験を実施したので、その結果を報告する。

材料及び方法

1. 対象

2016年3月から2018年9月の間に、当院内で1回目

Table 1 Characteristics of registrants

Alloantibody		Negative	Positive	<i>p</i>
All		302 (98%)	5 (1.6%)	
Sex	Male	129 (98%)	2 (1.5%)	1.00
	Female	173 (98%)	3 (1.7%)	
Age	Mean ± SD	64 ± 16	69 ± 7	0.70
	Median (range)	67 (15–99)	72 (61–76)	
History of blood transfusion (in another hospital)	Yes	45	2	0.20
	No	232	3	
	Unknown	25	0	

Negative: Cases in which irregular antibodies were not detected. Positive: Cases in which irregular antibodies were detected.

の赤血球製剤の輸血を実施し、不規則抗体検査の追跡調査に関し、書面にて informed consent (IC) を取得した15歳以上の被検者を対象とした。被検者が未成年者、成年であってもICを取得する能力を欠くと判断された場合は、代諾者からICを取得した。

被検者の担当診療科は、本研究に協力の同意があった、心臓血管外科、呼吸器外科、乳腺外科、一般外科、上部・下部消化管外科、肝・胆・膵・外科、血管外科、整形外科、産科婦人科であった。

2. 不規則抗体の検査

不規則抗体検査は、輸血前に実施した同種抗体（抗D, C, E, c, e, f, Ce, M, N, S, s, Le^a, Le^b, Jk^a, Jk^b, Jk3, Fy^a, Fy^b, Pi, Di^a, Di^b, Jr^a, KANNO, Mia-related, K, k, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b, Lu^a, Lu^b, Xg^a, H抗体）の有無と種類についての情報を収集した。輸血後の検体は、輸血の終了日から30～90日後の診療の際に採血した残余血清を使用した。この間に検体が得られない場合は、それ以降の最も早い受診日の残余血清を使用した。輸血後の不規則抗体検査は原則1回で、陽性化した例はそれ以降にも複数回検査した。

不規則抗体のスクリーニング検査は、全自動輸血検査システム ORTHO VISION™ (Ortho clinical Diagnostics) を使用し、LISS-IAT (low ionic strength saline-indirect antiglobulin test) 及び酵素法 (Ficin two stage) で実施した。不規則抗体のスクリーニング検査用の赤血球は、オーソ®バイオビュー™スクリーン J (Ortho clinical Diagnostics) を使用した。

不規則抗体の同定用の赤血球は、リゾルブ®パネル C (Ortho clinical Diagnostics) を使用し、間接抗グロブリン試験と酵素法で実施した。不規則抗体は、上記の同種抗体について検査した。不規則抗体が検出された被検者には、不規則抗体保有カードを渡し、このカードの有用性を説明した。

3. 不規則抗体の陽性化に影響を及ぼす因子の調査

不規則抗体の陽性化に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、原疾患、過去の輸血歴、輸血量、輸血回

数（1日の輸血を1回と計数）、輸血の終了日から最初の不規則抗体検査を実施するまでの期間を調査した。

4. 統計

統計的解析は JMP 統計解析ソフト (SAS Institute Inc. NC, USA) を用いた。不規則抗体の検出と年齢、輸血量、輸血回数の検定には Mann-Whitney's U-test、不規則抗体の検出と性別、輸血歴の有無に対する検定は Chi-square test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

本研究は、浜松医科大学の倫理委員会 (IRB) の承認を得て実施した (15-140)。

結 果

対象期間中に輸血を受けた患者数は916例で、このうち本研究への参加の承諾は307例（男/女：131/176例）から得られ、輸血後、263例に不規則抗体検査がのべ267回実施された。輸血前に上述した方法で不規則抗体が認められたのは5例（1.6%）であった (Table 1)。輸血前に確認された抗体は、抗Eが4例、抗eが1例であった (Table 2)。輸血後の不規則抗体検査は263例（男/女：111/152例）で実施され、不規則抗体が検出されたのは10例であった (Table 3)。

不規則抗体検査が実施できなかった44例の内訳は、退院・転院・転医が31例、残余血清量の不足が8例、死亡が4例、外来予定日の未受診が1例であった。最終の赤血球製剤の輸血から最初の不規則抗体検査を実施するまでの期間の平均は79±29 (Median: 72, Range: 23～223) 日であった。

輸血後に不規則抗体が検出された10例のうち、輸血直前の検査と同様の不規則抗体が検出されたのは3例 (Table 2, Pre-2, Pre-3, Pre-4)、輸血直前の検査で不規則抗体が検出されず、輸血後に陽性化したのは7例であった (Table 4)。このうち抗Le^aを検出した2例は、以前に当院で酵素法により抗Le^aが検出された既往があったが、輸血直前の検査では酵素法、間接抗グロブリン試験ともに検出感度以下であった。輸血後、新規の不規則抗体が検出された5例（1.9%、男/女：1/4例）の

Table 2 Five cases with irregular antibodies detected before transfusion

Case		Pre-1	Pre-2	Pre-3	Pre-4	Pre-5
Sex		F	F	M	F	M
Primary disease		Myocardial infarction	Scoliosis	Aortic insufficiency	Scoliosis	Unstable angina
Alloantibody specificity	Before transfusion	Anti-e	Anti-E	Anti-E	Anti-E	Anti-E
	After transfusion	Anti-C, e	Anti-E	Anti-E	Anti-E	No
	Examination period (days)	100	74	61	83	61
Age		60s	70s	70s	60s	70s
Previous history of blood transfusion (in another hospital)		No	No	Yes	No	Yes
Pregnancy history		Yes	Yes		Yes	
Number of RBC units	Total units	8	4	2	2	4
	Antigen-positive RBC units	0	0	0	0	0
Other		PC: 10 units				

Table 3 Characteristics of transfused subjects

Alloantibody	Cases after transfusion (n = 263)						p**
	Total	Positive		Negative	Unresponsive		
		Newly detected after transfusion	Detected before transfusion				
All	10 (3.8%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	253 (96%)	258 (98%)		
Sex	Male	4 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (2.5%)	107 (96%)	110 (96%)	0.45
	Female	6 (3.9%)	4 (2.7%)	2 (1.4%)	146 (96%)	148 (96%)	
Age	Mean ± SD	66 ± 13	62 ± 17	70 ± 6	63 ± 17	63 ± 17	0.83
	Median (range)	71 (33 - 76)	68 (33 - 75)	71 (61 - 76)	66 (15 - 88)	67 (15 - 88)	
History of blood transfusion (in another hospital)	Yes	4	1	3	35	38	0.51
	No	5	4	2	196	198	
	Unknown	1	0	0	32	32	
Number of RBC units	Mean ± SD	18 ± 23	20 ± 14	16 ± 31	7 ± 6	7 ± 8	0.002
	Median (range)	8 (2 - 72)	13 (8 - 40)	2 (2 - 72)	4 (2 - 44)	4 (2 - 72)	
Number of RBC transfusions*	Mean ± SD	9 ± 12	10 ± 7	8 ± 16	3 ± 3	3 ± 3	0.18
	Median (range)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 9)	2 (1 - 9)	

*Number of RBC transfusions: Multiple transfusions in one day were counted as one.

Positive: Cases in which irregular antibodies were detected. Negative: Cases in which irregular antibodies were not detected.

Unresponsive: Cases whose irregular antibody results did not change before and after transfusion.

**Newly detected cases vs unresponsive cases

内訳は、抗Cが1例、抗Jk^aが1例、抗E+抗cが1例、抗Eが2例であった。この5例のうち、輸血後に2回検査したのは1例で、新たな不規則抗体が検出された (Table 4, Post-3)。4回検査したのは1例で、追跡中に不規則抗体が陰性化した (Table 4, Post-2)。

赤血球製剤の輸血量は、新規に不規則抗体が検出された群 (n=5, mean ± SD: 20 ± 14 単位, Median: 13, Range: 8~40) が、その他の群 (n=258, 7 ± 8 単位, 4, 2~72) より有意に多かった (p = 0.002) (Table 3)。

輸血直前の検査で不規則抗体が検出されず、輸血後に陽性化した7例の詳細を Table 4 に示した。Post-1 (Pre-1 と同一被検者) は、当院受診前の輸血歴はなかったが、妊娠出産歴はあった。輸血前に抗eが検出されたが、輸血後100日目の検査で抗Cと抗eが検出された。輸血は周術期の出血に対して2回実施、赤血球製剤は8単位輸血され、当該抗原陽性血は使用されなかつ

た。赤血球製剤以外に、血小板製剤を10単位輸血された。この血小板製剤のドナーのRhフェノタイプは、CcDEeであった。

Post-2は、当院受診前の輸血歴はなく、輸血前に不規則抗体は検出されなかったが、輸血後96日目の検査で抗Jk^aが陽性化した。輸血は産科出血に対して、1回実施された。赤血球製剤の総輸血量は8単位で、このうちJk^a抗原陽性血は4単位輸血された。輸血後695日目の検査では、抗Jk^aは陰性化していた。

Post-3は、当院受診前の輸血歴はなく、輸血前に不規則抗体は検出されなかったが、輸血後49日目の検査で抗E、232日目の検査で抗cが陽性化した。輸血は周術期の出血に対し、2回実施された。赤血球製剤の総輸血量は13単位で、このうちE抗原陽性血が7単位、c抗原陽性血が9単位輸血された。

Post-4は当院受診前に輸血歴があり、Post-5は当院受

Table 4 Seven cases with irregular antibodies detected after transfusion

Case	Post-1*	Post-2	Post-3	Post-4	Post-5	Post-6**	Post-7**	
Sex	F	F	F	F	M	M	M	
Primary disease	Myocardial infarction	Placenta accreta	Acute aortic dissection	Aorto-esophageal fistula	Rupture of an abdominal aortal aneurysm	Bile duct cancer	Myocardial infarction	
Alloantibody specificity	Before transfusion	Anti-e	No	No	No	No	No	
	After transfusion	Anti-C, e	Anti-Jk ^a	Anti-E, c	Anti-E	Anti-E	Anti-Le ^a	
	Examination period (days)	100	96	Anti-E: 49 Anti-c: 232	40	61	37	131
Age	60s	30s	70s	60s	70s	70s	70s	
History of blood transfusion (in another hospital)	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	
Pregnancy history	Yes	Yes	Yes	Yes				
Number of RBC units	Total units	8	8	13	30	40	2	72
	Antigen-positive units	0	4	E: 7 c: 9	11	30	0	12
Number of RBC transfusions	2	1	2	2	1	1	2	
Other	PC: 10 units							

New irregular antibodies were detected in Post-1 – Post-5 cases.

*Post-1 and Pre-1 (Table 2) are the same case.

**While anti-Le^a was previously detected only using the enzyme test in Post-6 and Post-7, it was not detected just before transfusion.

診前の輸血歴はなかった。両例とも輸血直前に不規則抗体は検出されなかったが、Post-4では輸血後40日目、Post-5では61日目に抗Eが検出された。輸血は周術期の出血のため、Post-4では2回、Post-5では1回実施された。赤血球製剤の総輸血量はPost-4が30単位、Post-5が40単位で、E抗原陽性血はそれぞれ11単位、30単位輸血された。

Post-6, Post-7は当院受診前に輸血歴があった。両例とも当院での検査歴には抗Le^aが酵素法のみで検出された既往があった。輸血直前の検査では酵素法、間接抗グロブリン試験ともに抗Le^aは検出されなかった。このため、赤血球型検査のガイドラインに従い¹⁶⁾、抗原陰性血の選択はせず、交差適合試験を間接抗グロブリン試験で実施し、適合した赤血球製剤が使用された。Post-6では輸血後37日目、Post-7では131日目に、両例とも酵素法のみで抗Le^aが検出された。輸血はPost-6が1回、Post-7が2回実施された。赤血球製剤の総輸血量はPost-6が2単位、Post-7が72単位で、Le^a抗原陽性血の輸血はPost-6では無く、Post-7では12単位輸血された。

考 察

本パイロット試験における輸血前の登録例の不規則抗体の陽性率は1.6%(5/307例)、輸血後の不規則抗体の陽性率は3.8%(10/263例)で、このうち5例(1.9%)で新規の不規則抗体が検出された。不規則抗体の陽性率は、中国の調査で0.7%(150/20,283例)¹⁾、米国で2.1%(6,597/319,177例)³⁾、オランダで1.8%(54/3,002例)⁴⁾、本邦では、竹下らが1.4%(3,554/248,785例)⁵⁾、松浦ら

が1.2%(230/19,914例)⁶⁾、遠山らが1.3%(473/36,972例)⁷⁾、藤井らが3.9%(158/4,075例)と報告しているが²⁾、陽性率には幅がある。今回のパイロット試験で、検査する時期、調査対象の差異により不規則抗体の陽性率は、1.6~3.8%と幅があることが確認された。不規則抗体の真の陽性率を明らかにするためには、調査対象を明確にし、輸血前後の不規則抗体検査を実施する必要がある。そのためには前方向性研究にて検討する必要がある。

今回の研究は小規模であったものの前方向性研究として、輸血後に新規の不規則抗体が検出された群の輸血量は、検出されなかった群より有意に多いことが示された。Zalpuriらの後方向性研究によると、輸血後の不規則抗体の陽性率は全被検者で1.8%、赤血球製剤の輸血による不規則抗体の累積陽性率は、5単位で1.0%、10単位で2.4%、20単位で3.4%、40単位で6.5%であったと報告している⁴⁾。この研究では、各不規則抗体の陽性率については言及されていないが、抗原ごとに免疫原性が異なることが知られている¹⁰⁾。同じ輸血量でも不規則抗体別に比較すると、陽性率に差異が生じる可能性がある。多施設共同研究等で多数例を前方向に解析することができれば、輸血量に伴う各不規則抗体の陽性率が明らかになる。

今回の研究では、輸血後49日目に抗E、232日目に抗cが検出された例があった(Table 4, Post-3)。コーカサス人を対象とした後方向性研究では、不規則抗体を産生しやすい抗原の免疫原性が、D>K>E>Fy^a>Jk^aと報告されている¹⁷⁾。今後、輸血後に不規則抗体の検出の有無を調査すると共に、各不規則抗体の陽性例を追

跡し、日本人における抗原の免疫原性及び複合抗体の陽性率と検出時期、免疫原性が複合抗体の陽性化に与える影響を調査したい。

一方、不規則抗体の陰性化の時期は、不規則抗体の種類¹⁸⁾¹⁹⁾、既存の不規則抗体と新規に検出された不規則抗体²⁰⁾、検出方法により異なるとの報告がある¹⁸⁾。特に Kidd 抗体は、抗 Jk^a が検出から 1 カ月、抗 Jk^b が 3 カ月と早期に陰性化することが報告されている¹⁸⁾。今回の研究で、輸血前に検出された抗 E が、輸血後 61 日目に陰性化した例 (Table 2, Pre-5)、輸血後 96 日目に抗 Jk^a が検出され、695 日目の検査で陰性化した例 (Table 4, Post-2) が確認された。今後の研究では、不規則抗体の陽性例を輸血後追跡し、各不規則抗体の陰性化の有無とその時期について調査したい。

輸血前に抗 e が検出された例に、赤血球製剤と血小板製剤が輸血されたところ、輸血後に抗 C と抗 e が検出された。輸血をした製剤の C 抗原を確認したところ、赤血球製剤は全て C 抗原陰性、血小板製剤は C 抗原陽性であった (Table 4, Post-1)。血小板製剤による不規則抗体の検出に関して、国内外で報告されている^{21)~24)}。金らは、抗 f と抗 c を保有していた例が CCee の赤血球製剤と、CcEe の血小板製剤を 20 単位輸血された後、抗 E が検出されたと報告している²¹⁾。抗 E の陽性化の原因として、血小板製剤に少量含まれている赤血球の E 抗原による感作をあげている。本研究でも、Post-1 は血小板製剤輸血が原因となり新たに抗 C が産生された可能性に加え、妊娠出産により発現した検出感度以下の抗 C が、血小板製剤の輸血により検出可能レベルになったことも考えられる。今後の研究では、赤血球製剤の抗原の感作がないにもかかわらず不規則抗体が検出された例は、受診前の輸血歴や妊娠出産歴に加え、血小板製剤や新鮮凍結血漿の抗原情報を確認し、血小板製剤や新鮮凍結血漿による、不規則抗体の発現とその背景について調査したい。

今回の研究では、RhD 陰性者が輸血後に抗 D を検出された例は認められなかった。アジア人には、RhD 抗原が極めて少ない DEL の保有者がいる²⁵⁾。DEL を保有する献血者の赤血球製剤は RhD 陰性と判定されるため、DEL の輸血後に抗 D が検出される可能性がある。アジアでは、RhD 陰性者に RhD 陰性の赤血球製剤を輸血した後、抗 D を検出したとの症例報告があるが^{26)~30)}、前方向性共同研究での報告はない。RhD 陰性の赤血球製剤輸血後の抗 D の陽性率、陽性化に影響する因子の前方向性調査は、今後の多施設共同研究におけるもう一つの課題である。

今後の多施設共同研究では、輸血して 1~3 カ月後に検査を 1 回実施し、陽性例は 1 年間追跡する。複数回輸血する場合、最終の輸血から 1~3 カ月後に検査を実

施する。検査費用については公的資金を予定している。多施設共同研究の内容は、IRB の審査を経て (18-171) UMIN-CTR に登録し (000036980)、大学病院輸血部会議で紹介後、技師会の HP に掲載している。

本パイロット試験では、輸血が及ぼす赤血球不規則抗体発現に関する研究を実施する上で、安全性や倫理面で障害となる事項は認められなかった。今後の多施設共同前方向性研究により、輸血後の各不規則抗体の真の陽性率と陽性化に影響する因子を明らかにするとともに、陽性化例における DHTR の発生の有無と重症度を評価し、DHTR 発生の予知と予防に繋げていきたい。

著者の COI 開示：藤原晴美：研究費・助成金 (科学研究費助成事業 17K15773)

謝辞：本研究は日本文部科学省の科学研究費補助金 (17K15773) の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Mo Z, Li H, Huang L, et al: Prevalence and specificity of RBC alloantibodies in the general hospitalised population in Guangxi. *Transfus Med*, 25: 313—319, 2015.
- 2) 藤井フサ子, 金城和美, 中田 弘, 他: 九州大学医学部附属病院における不規則抗体陽性率の実際—10 年間の調査—. *日本輸血学会雑誌*, 43: 364—368, 1997.
- 3) Karafin MS, Westlake M, Hauser RG, et al: Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol*, 181: 672—681, 2018.
- 4) Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, et al: Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. *Vox Sang*, 102: 144—149, 2012.
- 5) Takeshita A, Watanabe H, Fujihara H, et al: Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in Japan: results from the Japanese study group of allo-immunity and antigen diversity in Asian populations. *Transfus Apher Sci*, 43: 3—8, 2010.
- 6) 松浦秀哲, 赤塚美樹, 杉浦 縁, 他: 当院における不規則抗体検出状況と不規則抗体検査法の後方視的検討. *藤田学園医学会誌*, 40: 27—30, 2016.
- 7) 川畑綱代, 大戸 齊, 前田平生, 他: 溶血性輸血反応, 編者 前田平生, 大戸 齊, 岡崎 仁, 輸血学, 改訂第 4 版, 中外医学社, 東京, 2018, 633—635.
- 8) 安田広康, 内川 誠: 赤血球型に関する検査, 編者 前田平生, 大戸 齊, 岡崎 仁, 輸血学, 改訂第 4 版, 中外医学社, 東京, 2018, 494—497.

- 9) Solh Z, Athale U, Arnold DM, et al, et al: Transfusion-related alloimmunization in children: epidemiology and effects of chemotherapy. *Vox Sang*, 111: 299—307, 2016.
- 10) 安田広康, 内川 誠: 赤血球型に関する検査, 編者 前田平生, 大戸 齊, 岡崎 仁, 輸血学, 改訂第4版, 中外医学社, 東京, 2018, 465—466.
- 11) Serious Hazards of Transfusion (SHOT) ホームページ. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf> (2019年6月現在).
- 12) Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, et al: A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol*, 91: 1000—1005, 1995.
- 13) 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.
- 14) Sazama K: Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*, 30: 583—590, 1990.
- 15) Hatano Y, Otsuka S, Chousa M, et al: Fatal delayed hemolytic transfusion reaction associated with anti-D^b and anti-E. *Transfus Apher Sci*, 47: 263—268, 2012.
- 16) 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) (2016年10月). <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/10/5bc721e299263f6d44e2215cbdfbfaf.pdf> (2019年6月現在).
- 17) Giglett E: A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion*, 1: 233—238, 1961.
- 18) Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM: RBC antibody persistence. *Transfusion*, 40: 1127—1131, 2000.
- 19) Nadarajan VS: The prevalence, immunogenicity, and evanescence of alloantibodies to MUT and Mur antigens of GP. Mur red blood cells in a Southeast Asian patient cohort. *Transfusion*, 58: 1189—1198, 2018.
- 20) Tormey CA, Stack G: The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion*, 49: 505—512, 2009.
- 21) 金 錦麗, 岡部雅一, 大宮章子, 他: 血小板輸血により抗Eを産生した1症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 62: 740—744, 2016.
- 22) 吉居真由, 山口恭子, 池松陽子, 他: 血小板製剤輸血後に不規則抗体が検出された2症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 465—469, 2011.
- 23) Kitazawa J, Nollet K, Morioka H, et al: Non-D Rh antibodies appearing after apheresis platelet transfusion: stimulation by red cells or microparticles? *Vox San*, 100: 395—400, 2011.
- 24) Cid J, Lozano M, Ziman A, et al: Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol*, 168: 598—603, 2015.
- 25) Kwon DH, Sandler SG, Flegel WA: DEL phenotype. *Immunohematology*, 33: 125—132, 2017.
- 26) Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, et al: Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. *Transfusion*, 45: 1581—1584, 2005.
- 27) Kim KH, Kim KE, Woo KS, et al: Primary anti-D immunization by DEL red blood cells. *Korean J Lab Med*, 29: 361—365, 2009.
- 28) Shao CP, Wang BY, Ye SH, et al: DEL RBC transfusion should be avoided in particular blood recipient in East Asia due to allosensitization and ineffectiveness. *J Zhejiang Univ Sci B*, 13: 913—918, 2012.
- 29) Yang HS, Lee MY, Park TS, et al: Primary anti-D alloimmunization induced by “Asian type” RHD (c.1227G>A) DEL red cell transfusion. *Ann Lab Med*, 35: 554—556, 2015.
- 30) 小林清子, 松本慎二, 新井瑞紀, 他: Rh (D) 陰性赤血球製剤輸血後に抗Dを検出したRh(D)陰性の1症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 61: 416—421, 2015.

PROSPECTIVE STUDY ON THE EXPRESSION OF IRREGULAR ERYTHROCYTE ANTIBODIES AFTER TRANSFUSION—A PILOT STUDY—

Harumi Fujihara, Keiko Ishizuka, Hiroko Watanabe, Hiroaki Furumaki, Chiaki Yamada, Hiroki Shibata, Takahito Shinba, Momoko Sunako, Naoki Nemoto, Kaede Ino, Akari Ozawa, Yukako Obata and Akihiro Takeshita

Transfusion and Cell Therapy, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract:

The true seroconversion ratio of individual antibodies after transfusion has not been elucidated. We are planning a multicenter prospective study to examine the seroconversion of antibodies after transfusion. Here, we report the results of our pilot study. We prospectively investigated the antibodies of patients who received an erythrocyte transfusion between March 2016 and September 2018. We simultaneously collected clinical data including sex, age, primary disease, previous transfusion history, amount of erythrocytes transfused (units) and the timing of examination after transfusion. Written informed consent was obtained from 307 cases before transfusion, and we conducted 267 examinations of antibodies in 263 cases after transfusion. Irregular erythrocyte antibodies were detected in 1.6% (5/307 cases; 1 for anti-C, 1 for anti-Jk^a, 1 for anti-E + c and 2 for anti-E) and 3.8% (10/263 cases) of cases before and after transfusion, respectively. New antibodies were detected in 1.9% (5 cases) of cases after transfusion. The mean amount of erythrocytes transfused (units) to those in whom new antibodies were detected (20 ± 14 units, median 13 units) was significantly greater than that of all other patients ($7 \pm 8, 4$) ($p = 0.002$). No safety or ethical problems were observed in this pilot study.

Keywords:

irregular erythrocyte antibody, prospective study, post-transfusion, pilot study