

## Daratumumab 投与後早期に間接抗グロブリン試験が陰性となった 2 症例

小島 奈央<sup>1)</sup> 畑山 祐輝<sup>1)</sup> 仲田 夢人<sup>1)</sup> 濱田 映子<sup>1)</sup> 松本 智子<sup>1)</sup>  
 野上 智<sup>1)</sup> 福田 哲也<sup>1)</sup> 本倉 徹<sup>2)</sup>

多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM)に対する抗 CD38 抗体医薬であるダラツムマブ(daratumumab : DARA)投与患者では、赤血球上に少量発現している CD38 のため、間接抗グロブリン試験(indirect antiglobulin test : IAT)が偽陽性となり、投与終了から約 6 カ月後まで続く可能性がある。

今回、DARA 投与後早期に IAT が陰性となった症例を経験した。症例 1 : 70 歳代女性、MM(IgGκ 型)、DARA、ボルテゾミブ、デキサメタゾン (DBd) 療法開始後より IAT 陽性となったが、3 回目投与 12 日後及び 5 回目投与 8 日後に IAT 陰性となった。症例 2 : 50 歳代女性、MM(IgGκ 型)、DBd 療法開始後より IAT 陽性となった。DARA の治療効果が乏しく、投与は 6 回目で終了した。最終投与から 14 日後に IAT 陰性となった。

DARA 投与後早期の IAT 陰性化は DARA を消費してしまうほど骨髄中の腫瘍細胞が多いことを示唆しており、臨床に有用な情報となる可能性がある。

キーワード : Daratumumab, 抗体医薬, 間接抗グロブリン試験, 偽陽性反応

## はじめに

多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM)は、免疫を担当する形質細胞が腫瘍化し骨髄中で増殖することで造血障害や M 蛋白産生による腎障害など多彩な臨床症状を呈する血液悪性腫瘍である。再発を繰り返し、治療が困難で予後不良な血液疾患の 1 つである。2017 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能効果とした抗体医薬ダラツムマブ(daratumumab : DARA)が新薬として承認された。DARA はヒト CD 38 に対し特異的に結合し、補体依存性細胞傷害活性、抗体依存性細胞傷害活性<sup>1)</sup>、抗体依存性細胞貪食活性<sup>2)</sup>などを介して腫瘍細胞死を誘発する。CD38 は骨髄腫細胞のほか、赤血球膜表面にも微弱ながら発現していることから<sup>3)</sup>、間接抗グロブリン試験(indirect antiglobulin test : IAT)で偽陽性となる問題がある。この偽陽性反応は DARA 投与中ならびに投与終了後から約 6 カ月間は持続する可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。

今回 DARA 投与後早期の IAT 陰性化と骨髄中の腫瘍量との関連が示唆された 2 症例を経験したので報告する。

## 症 例 1

70 歳代、女性。

表 1 Daratumumab 投与前血液検査結果

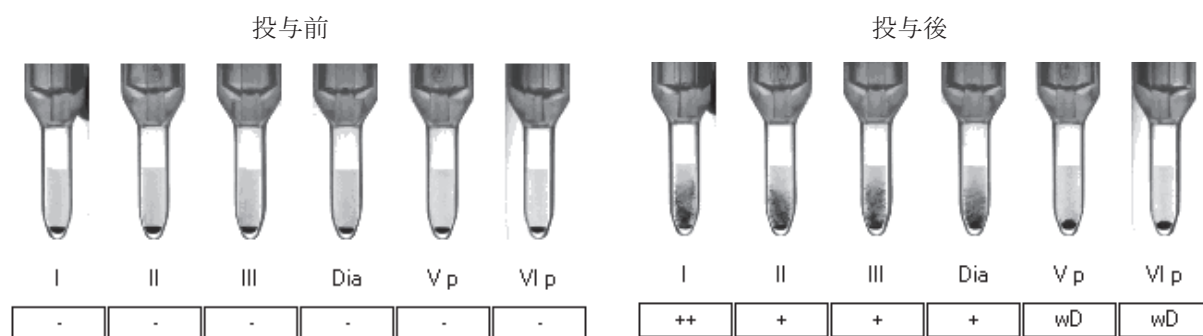
| 生化学検査             | 症例 1  | 症例 2                            |
|-------------------|-------|---------------------------------|
| Na                | 134   | 136 mmol/l                      |
| K                 | 4.8   | 4.1 mmol/l                      |
| Cl                | 102   | 101 mmol/l                      |
| Ca                | 8.6   | 8.3 mg/dl                       |
| UN                | 37.5  | 8.9 mg/dl                       |
| Cr                | 0.83  | 0.89 mg/dl                      |
| eGFR              | 51.11 | 51.30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> |
| TP                | 9.7   | 9.8 g/dl                        |
| Alb               | 3.8   | 2.0 g/dl                        |
| A/G               | 0.64  | 0.26                            |
| LD                | 597   | 146 U/l                         |
| β <sub>2</sub> MG | 9.91  | 7.25 mg/l                       |
| IgG               | 4.507 | 5.508 mg/dl                     |
| IgA               | 20    | 23 mg/dl                        |
| IgM               | 9     | 17 mg/dl                        |
| κ 型 FLC           | 6.89  | 1.470 mg/l                      |
| λ 型 FLC           | 1.15  | 1.21 mg/l                       |
| κ/λ 比             | 5.991 | 1.215                           |
| U.TP/U.Cr 比       | 0.33  | 5.20 g/g · Cr                   |
| 血液一般検査            |       |                                 |
| WBC               | 2.0   | 4.4 × 10 <sup>3</sup> /μl       |
| RBC               | 2.05  | 3.00 × 10 <sup>6</sup> /μl      |
| Hb                | 6.5   | 9.2 g/dl                        |
| Ht                | 19.4  | 28.3 %                          |
| PLT               | 30    | 37 × 10 <sup>3</sup> /μl        |
| plasma cell       | 7     | 0 %                             |

1) 鳥取大学医学部附属病院検査部

2) 鳥取大学医学部統合内科医学講座臨床検査医学分野

〔受付日 : 2019 年 12 月 9 日, 受理日 : 2020 年 6 月 26 日〕

## 症例 1



## 症例 2

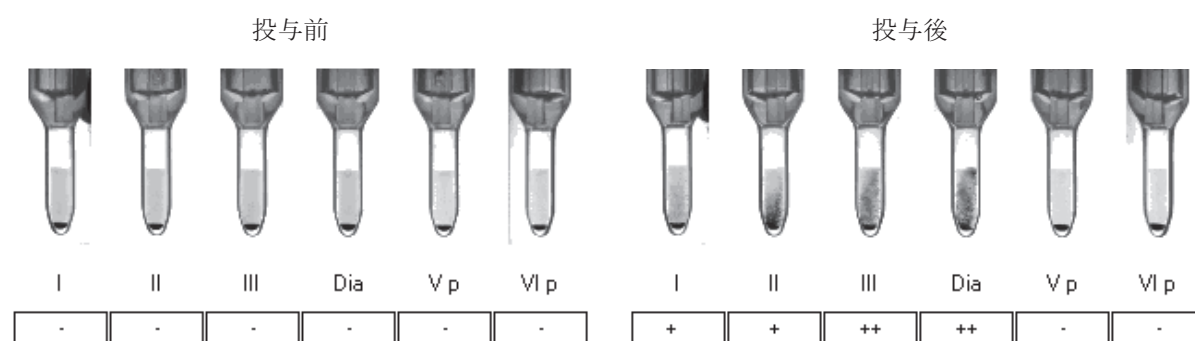


図1 Daratumumab 投与前後の不規則抗体スクリーニングカラム像

不規則抗体スクリーニングは、全自動輸血検査装置 IH-1000 (パイオラッド社) を使用した。I, II, III, Dia は LISS-IAT。Vp, VIp は酵素法 (パバイン処理血球) の結果を示す。症例1 投与後の Vp, VIp の wD は目視でのチェックを必要とする判定である。

現病歴：MM (IgG $\kappa$ 型)。

進行度 (International Staging System for Multiple Myeloma : ISS) : Stage III。放射線治療, ボルテゾミブ, メルファラン, プレドニゾロン療法, レナリドミド, デキサメタゾン療法, ポマリドミド, デキサメタゾン療法を行ってきたが, 末梢血液中に形質細胞が出現し病状悪化のため DARA, ボルテゾミブ, デキサメタゾン (DBd) 療法開始となった。

DARA 投与前の IgG は 4.507mg/dl と高値で, 腎障害や造血器障害なども認められた (表1)。また, 末梢血血液像では形質細胞を 7% 認めた。DARA 投与翌日 (day 1) の不規則抗体スクリーニングでは, 全てのスクリーニング血球で IAT 陽性となった (図1)。0.2M ジチオスレイトール (dithiothreitol : DTT) 処理血球<sup>6)</sup> を用いて試験管法で IAT を実施したところ陰性化したため, DARA による干渉と判断した。DARA 投与後の経過を図2に示す。2回目投与後3日目 (day 10) より発熱を認め, 4日目 (day 11) の血液検査では末梢血液中の形質細胞が 9% に増加し, 好中球数 781/ $\mu$ l, 血小板数  $8 \times 10^3$ / $\mu$ l と低下したため, 3回目の投与は2回目

投与から9日後 (day 16) に延期された。その後も間欠的な発熱, 血小板数低下のため4回目投与は延期された。3回目投与後12日目頃 (day 28) より末梢血液中の形質細胞及び IgG が増加傾向を示し, DARA 投与中にも関わらず IAT 陰性となった。3回目投与後16日目 (day 31) に4回目の投与を行ったところ, 再び IAT 陽性となった。投与7日目 (day 38) に5回目の投与が行われたが, IgG は低下せず DARA 投与は中止となり, 8日目 (day 46) には IAT が再び陰性化した。

## 症例 2

50歳代, 女性。

現病歴：MM (IgG $\kappa$ 型)。

進行度 (ISS) : Stage III。ボルテゾミブ, レナリドミド, デキサメタゾン療法後, 自家末梢血幹細胞移植が施行され12日目に生着したが, 約6カ月後に再発した。カルフィルゾミブ, レナリドミド, デキサメタゾン療法を施行したが奏功せず, DBd 療法が開始された。

DARA 投与前の IgG は 5.508mg/dl と高値で, 末梢血中に形質細胞は認めなかったが, 症例1と同様, 造

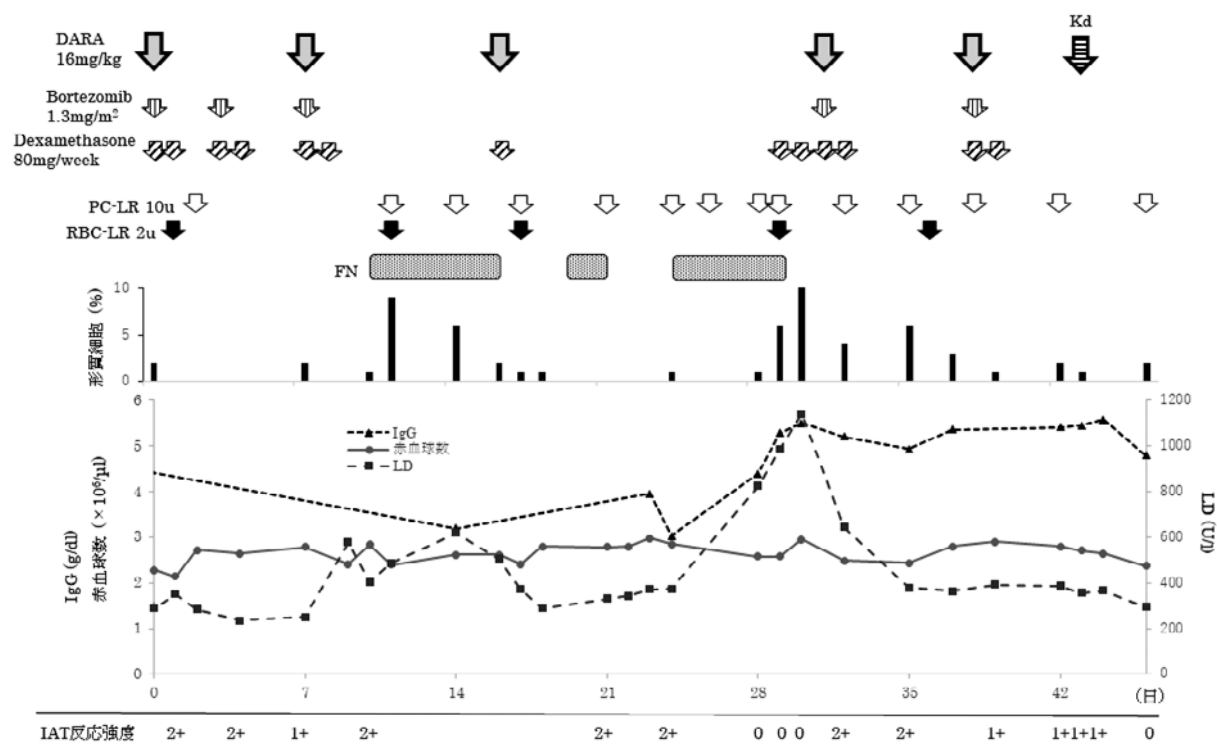


図2 症例1の臨床経過

DARA, daratumumab ; Kd, carfilzomib and dexamethasone.

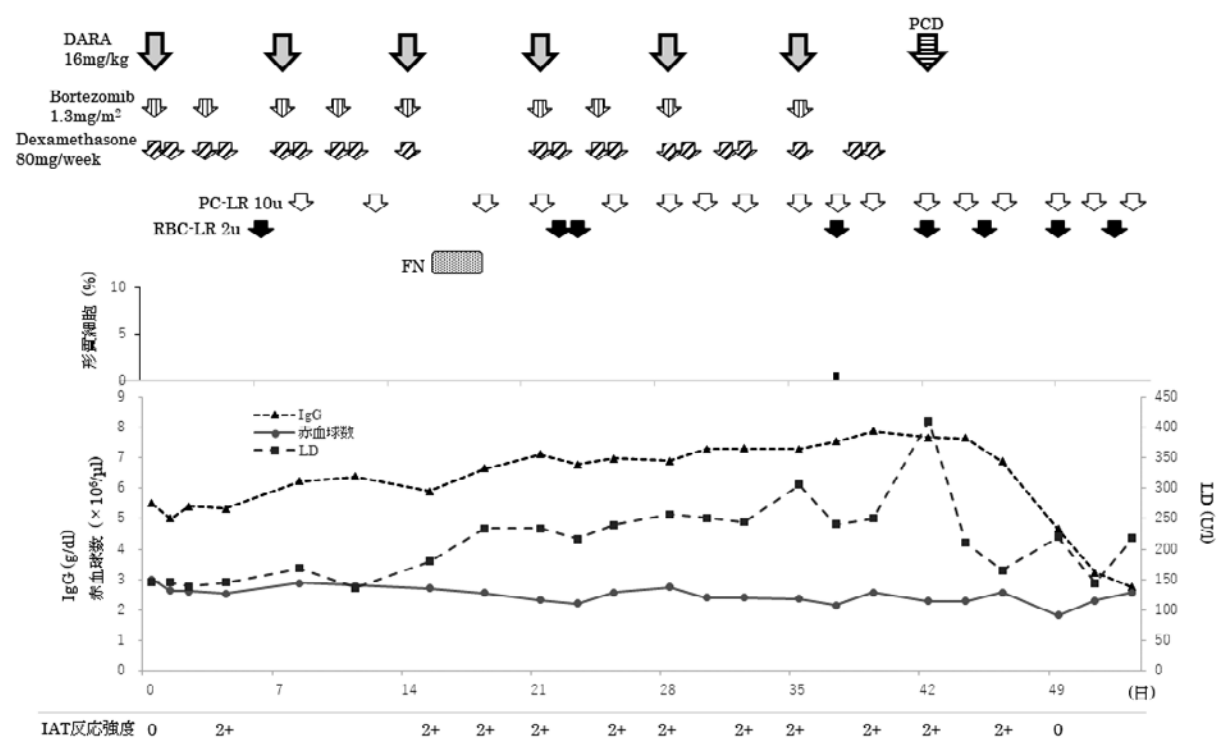


図3 症例2の臨床経過

DARA, daratumumab ; PCD, pomalidomide, cyclophosphamide hydrate, and dexamethasone.

血器障害が認められた(表1)。DARA 投与後の経過を図3に示す。DARA 初回投与後4日目(day 4)に実施

した不規則抗体スクリーニングのIATは陽性となった(図1)が、症例1と同様、DTT 処理を行い、陰性化し

たことから DARA による干渉と判断した。6 回目投与まで 7 日間隔で DARA は投与されたが、IgG の低下を認めず投与終了となった。投与終了後 14 日目 (day 49) に行われた IAT で陰性化した。

## 考 察

DARA は CD38 に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であるため、赤血球上の CD38 に反応して IAT で偽陽性反応を呈する。DARA による偽陽性反応は添付文書<sup>4)</sup>では投与終了後約 6 カ月間、Oostendorp らの報告<sup>5)</sup>では 2~6 カ月と長期間持続すると言われている。今回、両症例ともに DARA 投与開始後より不規則抗体スクリーニングの IAT が陽性となった。

症例 1 では酵素法で w+~1+ 程度の凝集が目視で確認されたが、DTT 処理血球による IAT が陰性であることに加えて、投与中の別日採血検体では酵素法陰性であったことから非特異反応と考えられた。陽性となった IAT は、症例 1 では 3 回目投与後 12 日目 (day 28) 及び最終投与後 8 日目 (day 46) に、症例 2 では最終投与後 14 日目 (day 49) に陰性化した。今回の症例と同様に、原本<sup>7)</sup>は短い期間で IAT が陰性化した症例を報告しており、腫瘍量が多く DARA が消費されたことが早期の陰性化につながるのではないかと指摘している。今回の両症例とも治療効果が乏しかった点は共通しており、骨髄抑制も高度で、全身状態不良であった。DBd 療法では、1~9 週目まで 1 週間間隔で DARA を投与するが、症例 1 では発熱や血小板減少など全身状態の悪化により投与間隔が空いた結果、DARA の投与量が十分ではなかったことに加え、IgG、LD 値が高値であったことから骨髄中の腫瘍細胞量が多いことが推察された。以上の所見より、DARA が腫瘍細胞により消費され IAT が早期に陰性化したと考えられた。症例 2 では 1 週間間隔で DARA の投与が行われていたが、IgG は低下しなかった。Day 42 に PCD (ボマリドミド、シクロホスファミド、デキサメタゾン) 療法に変更となり IgG、LD は低下したが、IAT が陰性化した時点でも IgG 4.662mg/dl と依然高値であることより、DARA が腫瘍細胞により消費されたと考えられた。以上より、DARA 投与中の IAT 陰性化は、DARA を消費してしまうほど骨髄中の腫瘍細胞が多いことを示唆し、DARA 濃度が治療濃度を下回っていることが懸念される。また両症例とも赤血球輸血を受けており、赤血球上の CD

38 による吸収も考慮すべきと考えられるが、IAT の早期陰性化は IgG や LD、遊離軽鎖 (free light chain : FLC) 値とともに DARA の治療効果を判断する指標となる可能性がある。

## ま と め

DARA 投与後早期に IAT が陰性化した症例を 2 例経験した。DARA 投与後早期の IAT 陰性化は、骨髄中の腫瘍細胞による消費が一因と考えられ、IgG や LD、FLC 値とともに DARA の治療効果を判断する一助となる可能性がある。

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) Michel de Weers, Yu-Tzu Tai, Michael S. van der Veer, et al: Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *The Journal of Immunology*, 186: 1840—1848, 2011.
- 2) Marije B Overdijk, Sandra Verploegen, Marijin Bogels, et al: Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs*, 7 (2): 311—320, 2015.
- 3) Valeria Quarona, Gianluca Zaccarello, Antonella Chillemi, et al: CD38 and CD157: A Long Journey from Activation Markers to Multifunctional Molecules. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*, 84B: 207—217, 2013.
- 4) ヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体ダラザレックス点滴静注 100mg ダラザレックス点滴静注 400mg (第 3 版), ヤンセンファーマ株式会社, 2018.
- 5) Marlies Oostendorp, Jeron J. Lammerts van Bueren, Parul Doshi, et al: When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*, 55: 1555—1562, 2015.
- 6) 日本輸血・細胞治療学会輸血検査技術講習委員会：多発性骨髄腫治療薬 (抗 CD38) による偽陽性反応への対処法 (一部改定版), 2017.
- 7) 原本圭子, 南 浩恵, 井上恭子, 他：ダラツムマブによる間接クームス法への干渉期間の分析, 平成 30 年度日本臨床衛生検査技師会中四国支部医学検査学会第 51 回抄録.

## NEGATIVE INDIRECT ANTIGLOBULIN TEST EARLY AFTER ADMINISTRATION OF DARATUMUMAB: REPORT OF TWO CASES

Nao Kojima<sup>1)</sup>, Yuki Hatayama<sup>1)</sup>, Yumeto Nakada<sup>1)</sup>, Eiko Hamada<sup>1)</sup>, Satoko Matsumoto<sup>1)</sup>, Satoshi Nogami<sup>1)</sup>, Tetsuya Fukuda<sup>1)</sup> and Toru Motokura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital

<sup>2)</sup>Division of Clinical Laboratory Medicine, Department of Multidisciplinary Internal Medicine, Tottori University Faculty of Medicine

### **Abstract:**

Daratumumab (DARA), an anti-CD38 antibody drug for multiple myeloma (MM), is known to cause false-positive results in the indirect antiglobulin test (IAT), which may continue for about 6 months after the last dose.

Here, we report 2 cases of IAT negativity early after DARA administration. Case 1 was a woman in her 70s with IgG-type MM who was administered DARA, bortezomib and dexamethasone (DBd) therapy. IAT became positive after the start of treatment, but became negative 12 days after the third dose and 8 days after the fifth dose. Case 2 was a woman in her 50s with IgG-type MM who was administered DBd therapy. IAT became positive after the start of treatment. DARA was ineffective and was terminated after the sixth dose. IAT became negative 14 days after the last dose.

Early IAT negativity after DARA administration suggests that tumor burden in the bone marrow is sufficiently large to consume DARA, and may be clinically informative.

### **Keywords:**

Daratumumab, Antibody medicine, Indirect antiglobulin test, False-positive results

---

©2020 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

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