

輸血症例から検出された同種抗体様 mimicking 抗 c と免疫刺激のない症例から 検出された自己抗体様 mimicking 抗 E

北 陸実¹⁾ 大西 修司¹⁾ 山岡 学¹⁾ 北畑もも香¹⁾ 大澤 眞輝¹⁾
吉田由香利¹⁾ 阿部 操¹⁾ 佐竹 敦志¹⁾²⁾ 伊藤 量基¹⁾²⁾

血液型抗原に対して特異的な反応を示す抗体が、対応抗原陽性・陰性どちらの赤血球にも吸着される場合、この抗体は mimicking 抗体と呼ばれる。Mimicking 抗体は、同種抗体様の mimicking 抗体と自己抗体様の mimicking 抗体に分類することができると考えられる。同種抗体様 mimicking 抗体は同種抗体と同様の反応を示すため、輸血歴や妊娠歴を正確に把握する必要がある。一方で、自己抗体様の mimicking 抗体は患者の保有抗原に対し特異性を示すため、非常にわかりやすいが、RBC 輸血時は同種抗体産生のリスクや、自己抗体様の mimicking 抗体の臨床的意義の有無を考慮しなければならず、血液の選択に苦慮する。

今回、抗 E 保有のため R₁R₁ 赤血球の長期な輸血の実施後に同定された同種抗体様の mimicking 抗 c の症例と、輸血や妊娠歴がなく、初回検査で自己抗体様の mimicking 抗 E を同定した症例を経験したので報告する。

キーワード：Mimicking 抗体、自己抗体、自己免疫性溶血性貧血

はじめに

免疫寛容の破綻により、正常な自己赤血球を非自己と認識して産生される自己抗体の多くは全てのパネル赤血球と反応するが、Rh 血液型関連抗原の特異性を示すものや、ABO, Kell, Duffy, Kidd, MN などの報告もある¹⁾²⁾。その抗体が対応抗原陽性・陰性どちらの赤血球にも吸着され、対応抗原陽性赤血球でのみ特異性を示す自己抗体を mimicking 抗体という。今回、同種抗 E 及び mimicking 抗 c を認めた症例、並びに輸血や妊娠歴がない mimicking 抗 E 保有症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：70 歳代女性。妊娠歴有。特発性血小板減少性紫斑病、骨髓異形成症候群の既往歴有。抗 E 保有にて 2017 年 7 月から 2020 年 3 月までの間、Rh 同型の赤血球製剤 (red blood cells : RBC) 2~4U を月 1~2 回程度、血小板製剤 (platelet concentrate : PC) 10U を一度だけ輸血した。

症例 2：80 歳代男性。輸血歴無。早期胃癌に対し、内視鏡的粘膜下層剝離術の実施歴有。頸髄損傷による救急搬送から 12 日後に非閉塞性腸管虚血を発症。小腸切除術のため、準備血とし RBC6U の依頼があった。交

差適合試験を実施したが、6U 中 4U が主試験陽性、追加で 4U の交差適合試験を実施するが、全て陽性となり、不規則抗体保有の可能性が疑われた。準備血の使用はなく、術後 3 日後と 4 日後に大量輸液による希釈性貧血のため、各日 RBC2U を投与した。

検査方法

〈ABO・RhD 血液型検査〉

全自動輸血検査装置 (Auto Vue Innova, Ortho Clinical Diagnostics) を用いたカラム凝集法 (CAT) にて実施した。

〈不規則抗体検査〉

1. 不規則抗体スクリーニング

全自動輸血検査装置を用いた CAT にて実施した。検査方法は Ficin 法を用いた酵素 2 段法 (Ficin 法)、LISS-間接抗グロブリン試験 (indirect antiglobulin test : IAT) を行った。

2. 不規則抗体同定検査

市販パネル赤血球 (リゾブル[®]パネル C, Ortho Clinical Diagnostics) を用いて試験管法にて実施した。反応結果に応じて、Ficin 法、生理食塩液法、PEG-IAT を行った。

1) 関西医科大学附属病院輸血・細胞療法部

2) 関西医科大学附属病院内科学第一講座

〔受付日：2023 年 2 月 22 日、受理日：2023 年 9 月 15 日〕

3. 直接抗グロブリン試験(direct antiglobulin test : DAT)

多特異性抗グロブリン試薬 (クームス血清バイオクロン[®], Ortho Clinical Diagnostics), 抗IgG 試薬(抗ヒトIgG血清, Ortho Clinical Diagnostics), 抗補体試薬(バイオクロン[®]抗C3b, C3d, Ortho Clinical Diagnostics)を用い, 生理食塩液を陰性対照とし, 試験管法にて実施した。

4. 赤血球抗体解離試験

DT 解離法にて実施し, 得られた解離液を用いて PEG-IAT を行った。

5. 吸着試験

各血球と患者血漿を等量混和し, 37°C 1 時間加温にて吸着操作を実施した。遠心後に上清を分離し, 得られた吸着液を用いて PEG-IAT を行った。

6. PEG 吸着

洗浄した患者赤血球, 患者血漿, PEG 試薬を各1容加えて混和し, 37°C 15 分加温にて吸着操作を実施した。遠心後に上清を分離し, 得られた吸着液を各試験

管に4滴滴下し, 37°C 15 分加温後, IAT を行った。

7. 日本赤十字社近畿ブロック血液センターによる検査は, 試験管法による PEG-IAT とグリシン酸解離による赤血球抗体解離試験, PEG 吸着 (吸着条件は 37°C 1 時間) を実施していただいた。

8. 症例 2 の交差適合試験

LISS-IAT を用いた全自動輸血検査装置による CAT で行った。

結 果

症例 1 : 初回輸血検査で, 血液型は AB 型 DCCee (Table 1-1), 抗 E を同定した (Table 1-2, Results : 2014/4/28)。2019 年 4 月以降, CAT による酵素法にて E 抗原陰性のパネル赤血球とも凝集を認めたが, 試験管法による不規則抗体同定検査では抗 E のみが検出された。輸血された RBC は効果を認め, 副反応の報告はなかった (Table 1-2, Results : 2020/3/6)。患者の初回輸血から 31 カ月目に実施した不規則抗体検査で, IAT にて抗 E と新たに抗 c 様反応を認めた。DAT 陰性であったが, DT 解離では全てのパネル赤血球に w+~1+ の反応を認めた (Table 1-2, Results : 2020/3/27)。抗 E に加え, 新たに温式自己抗体と同種抗体の抗 c の産生が考えられた。しかし, 初回輸血時から患者 Rh 同型 RBC を輸血していたことや, 血小板輸血による不規則抗体産生の報告³⁾もあるが, 直近の血小板輸血から 10 カ月

Table 1-1 患者血液型の検査結果 (症例 1)

Results : 2014/4/28	
ABO Blood Type	AB
Rh-Hr Phenotype	DCCee

Table 1-2 抗体同定検査の検査結果 (症例 1)

Cell#	Rh-Hr Phenotype					Results : 2014/4/28			Results : 2020/3/6			Results : 2020/3/27				
	D	C	c	E	e	Plasma Ficin	Plasma LISS-IAT	Plasma PEG-IAT	Plasma Ficin	Plasma LISS-IAT	Plasma PEG-IAT	Plasma Ficin	Plasma LISS-IAT	Plasma PEG-IAT	Eluate PEG-IAT	
	Antibody screen	1	+	+	0	0	+	0	-	3+	0	-	4+	0	-	-
	2	+	0	+	+	0	4+	2+	4+	2+	-	4+	3+	-	-	
	3	0	0	+	0	+	0	0	2+	0	-	4+	2+	-	-	
Auto	+	+	0	0	+	-	0	-	0	-	-	0	0	-	-	
Antibody identification	1	+	+	0	0	+	0	-	0	2+	-	0	3+	-	0	1+
	2	+	+	0	0	+	0	-	0	3+	-	0	3+	-	0	1+
	3	+	0	+	+	0	4+	-	4+	3+	-	2+	4+	-	3+	w+
	4	+	0	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	2+	w+
	5	0	+	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	2+	w+
	6	0	0	+	+	+	3+	-	2+	3+	-	1+	3+	-	3+	w+
	7	0	0	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	3+	1+
	8	0	0	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	2+	1+
	9	0	0	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	2+	1+
	10	0	0	+	0	+	0	-	0	1+	-	0	3+	-	2+	1+
	11	+	+	0	0	+	0	-	0	2+	-	0	3+	-	0	1+
		0	0	+	0	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	-
		0	0	+	0	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	-
Auto	+	+	0	0	+	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-

IAT : indirect anti-globulin test

- : not tested

2014/4/28 : 初回抗 E 同定, 2020/3/6 : mimicking 抗 c 同定直前, 2020/3/27 : 初回 mimicking 抗 c 同定
2020/3/27 に DAT を実施 : Polyspecific (0), anti-IgG (0), anti-C3bd (0)

Table 2 大阪府赤十字血液センターの検査結果 (症例 1)

	Cell#	Rh-Hr Phenotype					Results				
		D	C	c	E	e	Plasma PEG-IAT	Plasma PEG-IAT	Eluate PEG-IAT	Adsorption ^{#1} (R ₁ R ₁)	Adsorption ^{#2} (R ₁ R ₂)
Antibody screen	1	+	+	0	0	+	0	-	-	-	-
	2	+	0	+	+	0	4+	-	-	-	-
	3	0	0	+	0	+	3+	-	-	-	-
Antibody identification	12	0	0	+	0	+	-	3+	+	0	0
	13	0	0	+	0	+	-	3+	+	0	0
	14	0	0	+	0	+	-	3+	+	0	0
	15	+	0	+	+	0	-	4+	+	3+	0
	16	+	0	+	+	0	-	4+	+	3+	0
	17	+	0	+	+	0	-	4+	+	3+	0
	18	+	+	0	0	+	-	0	+	0	0
	19	+	+	0	0	+	-	0	+	0	0
	20	+	+	0	+	+	-	3+	+	3+	0
	21	0	+	+	0	+	-	3+	+	0	0
	22	+	0	+	+	+	-	3+	+	3+	0
		+	+	0	+	+	-	3+	+	3+	0
	+	0	0	0	0	-	0	0	-	-	

IAT : indirect anti-globulin test

- : not tested

#1 患者血漿と R₁R₁ RBC を用い, 37°C 1 時間で PEG 吸着を実施した.#2 患者血漿と R₁R₂ RBC を用い, 37°C 1 時間で PEG 吸着を実施した.

Table 3-1 患者血液型の検査結果 (症例 2)

	Results
ABO Blood Type	O
Rh-Hr Phenotype	DCcEe

経過し, この間に実施した 17 回の不規則抗体検査で抗 c 様反応を認めなかったことから, 同種抗体の抗 c 産生要因となる免疫刺激は無かった. 以上より, 抗 c 様反応の抗体は mimicking 抗体であることを考慮し, 近畿ブロック血液センターへ精査を依頼した.

近畿ブロック血液センターの精査では, PEG-IAT で抗 E, 抗 c を認め, DAT 陰性, グリシン酸解離では全ての血球と反応した. R₁R₁ 赤血球 (DCcEe) による PEG 吸着で抗 c 様反応抗体のみ吸着, R₁R₂ 赤血球 (DCcEe) による PEG 吸着では抗 E と抗 c 様反応抗体のいずれも吸着され, 同種抗体の抗 E と mimicking 抗 c を同定した (Table 2).

症例 2 : 血液型は O 型 DCcEe (Table 3-1). 交差適合試験は LISS-IAT を用いた全自動輸血検査装置による CAT で行い, 10U 中 8U に w+, R₁R₁ 赤血球の RBC のみが陰性を示した. 自己対照は 1+ を認めた. 試験管法にて不規則抗体同定検査を実施し, Ficin 法にて全てのパネル赤血球に w+ の凝集を認めた. PEG-IAT は全てのパネル赤血球と自己対照が陰性であった. CAT は試験管法と比較すると, 感度が高い検査法であるため, 自己対照の結果に乖離が生じたと考えられた⁹⁾. DAT

陰性, DT 解離にて抗 E の特異性を示した. 吸着試験では, 解離液を R₁R₁ 赤血球と R₂R₂ (DccEE) 赤血球を用いて吸着操作し, いずれの血球にも吸着され, mimicking 抗 E を同定した (Table 3-2).

考 察

症例 1 の mimicking 抗体同定後の臨床状態は安定しており, 自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) の診断には至っていない.

Mimicking 抗体は免疫に変調を起こし得る基礎疾患を有し, そこに何らかのイベントが加わることで産生される可能性があるという報告がある⁵⁾. 症例 1 の骨髄異形成症候群は異常な造血幹細胞増殖とアポトーシスによって特徴付けられる腫瘍性の疾患⁶⁾で, 免疫機構の異常が指摘されており, 自己抗体産生例や自己免疫疾患の合併を認め, クームス陰性 AIHA の合併症例の報告⁷⁾もあることから, 症例 1 が自己抗体を産生する可能性は十分にあると考えられた. 患者血漿中から同定された抗体は, 患者赤血球の対応抗原が陰性であれば通常は同種抗体と判断される. しかし, 明らかな免疫刺激がなく, 同種抗体産生の可能性が考え難い場合, mimicking 抗体を考慮することで抗体同定を迅速かつ有効に進めることができる.

症例 2 は比較的容易に mimicking 抗 E と同定できたが, この mimicking 抗 E が特に目立ったイベントもなく産生された点は非常に興味深い. この患者は救急搬送時から入院期間中の間, 免疫系の疾患は疑われてお

Table 3-2 交差適合試験と抗体同定検査の検査結果 (症例 2)

Cell#	Rh-Hr Phenotype					Results						
	D	C	c	E	e	Plasma Ficin	Plasma LISS-IAT	Plasma PEG-IAT	Eluate PEG-IAT	Adsorption ^{#3} (R1R1)	Adsorption ^{#4} (R2R2)	
Crossmatch test	1	+	+	+	+	+	-	w+	0	-	-	-
	2	+	+	+	+	+	-	w+	0	-	-	-
	3	+	+	0	0	+	-	0	0	-	-	-
	4	+	+	+	+	+	-	w+	0	-	-	-
	5	+	+	+	+	+	-	w+	0	-	-	-
	Auto	+	+	+	+	+	-	1+	0	-	-	-
Antibody identification	1	+	+	0	0	+	w+	-	0	0	-	-
	2	+	+	0	0	+	w+	-	0	0	-	-
	3	+	0	+	+	0	w+	-	0	2+	0	0
	4	+	0	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	5	0	+	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	6	0	0	+	+	0	w+	-	0	2+	-	-
	7	0	0	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	8	0	0	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	9	0	0	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	10	0	0	+	0	+	w+	-	0	0	-	-
	11	+	+	0	0	+	w+	-	0	0	-	-
Auto	+	+	+	+	+	-	-	0	-	-	-	

IAT : indirect anti-globulin test

- : not tested

#3 患者血漿と R1R1 赤血球を用い, 37°C 1 時間で吸着を実施した.

#4 患者血漿と R2R2 赤血球を用い, 37°C 1 時間で吸着を実施した.

らず, 溶血所見も認められなかった.

症例 1 のように同種抗体を疑うが, その特異性は別の抗原を認識している mimicking 抗体である場合, RBC 輸血時は同種抗体同様の血液の選択方法で問題ない. しかし, 症例 2 のような mimicking 抗体の場合, 臨床的意義の有無を考慮し, 輸血製剤の選択を行う必要がある.

自己抗体のみを保有する免疫能が亢進している AIHA 患者は, 同種抗体を産生し易いため, 免疫原性が比較的高い Rh 血液型抗原については患者の表現型と一致する RBC を選択するとされているが, 自己抗体と臨床的意義のある同種抗体の両方を保有する患者へ赤血球輸血を行う場合の抗原陰性血の選択は, 同種抗体に対する特異性を第一優先としなければならない⁸⁾. しかし, mimicking 抗体の場合, 対応抗原陰性血の輸血により, 患者が保有するその他の関連抗原が輸血された赤血球抗原によって感作され, 同種抗体を誘導する可能性があり, 対応抗原陰性血の選択は慎重を期すとした報告⁹⁾があり, 患者の表現型と一致する RBC の選択が望ましいことを示唆している. 一方で, AIHA 患者が mimicking 抗 e を保有し, e 抗原陰性 RBC 輸血で Hb 上昇を認めたという報告¹⁰⁾もある. また, mimicking 抗体の対応抗原陰性 RBC の輸血と, 関連抗原の表現型が患者と一致した RBC の輸血とを比較して, 対応抗原陰性 RBC を選択した場合は Hb の上昇率が 17% 高かったという

報告もあるが, この報告の結果にも示されているように, これだけでは mimicking 抗体に臨床的意義があるというのは疑わしい¹¹⁾. Mimicking 抗体が AIHA を引き起こした症例が存在する⁹⁾以上, mimicking 抗体の臨床的意義の有無は患者毎に判断する必要があると考えられる. 臨床的意義のある抗体であるか否かの判断は, 血液製剤の選択や患者の臨床状態に直結するため, 臨床医と緊密な情報共有を行い, 患者状態や輸血効果を知ることが必須である.

著者の COI 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞: mimicking 抗 c を同定して頂いた日本赤十字社近畿ブロック血液センターに深謝致します.

文 献

- 堀 勇二: 自己抗体と高頻度抗原に対する抗体. 日本輸血細胞治療学会学会誌, 62 (6): 623—629, 2016.
- 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他: 輸血学, 改訂 3 版, 中外医学社, 東京, 2004.
- 阿部 操, 大西修司, 北 睦実, 他: 輸血療法中に LISS-IAT で不規則抗体が陽転化した 2 症例. 日本輸血細胞治療学会学会誌, 65 (6): 870—875, 2019.
- 細川美香, 大西修司, 阿部 操, 他: カラム凝集法を用いた輸血検査における自動化の問題点—血漿検体の有用性—. 日本輸血学会雑誌, 47 (3): 384—389, 2001.

- 5) 猪股真喜子, 山口千鶴, 奥津美穂, 他: 酵素法のみで反応が見られた mimicking 抗 S の 3 例. 日本輸血細胞治療学会学会誌, 56 (4): 489—494, 2010.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 特発性造血障害に関する調査研究班: 骨髄異形成症候群 診療の参照ガイド (令和1年度改訂版). <http://zoketsushogaihan.umin.jp/> (2023年1月現在).
- 7) 永井 正, 上原英輔, 斎藤桐子, 他: 骨髄異形成症候群に合併したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血. 日本輸血細胞治療学会学会誌, 61 (4): 468—473, 2015.
- 8) 奥田 誠, 池本純子, 石丸 健, 他: 赤血球型検査 (赤血球系検査) ガイドライン (改訂4版). 日本輸血細胞治療学会学会誌, 68 (6): 539—556, 2022.
- 9) Dwyre DM, Clapper A, Heintz M, et al: A red blood cell autoantibody with mimicking anti-E specificity. *Transfusion*, 44: 1287—1292, 2004.
- 10) Datta SS, Reddy M, Basu S: Warm autoimmune hemolytic anemia with mimicking anti-e specificity causing intravascular hemolysis in a chronic ITP patient. *Transfusion and Apheresis Science*, 53: 205—207, 2015.
- 11) Hsieh H-Y, Moroney D, Naumann D, et al: Warm autoimmune hemolytic anemia with mimicking anti-c and -E specificities. *IMMUNOHEMATOLOGY*, 18: 19—22, 2002.

ALLOANTIBODY-LIKE MIMICKING ANTI-c WITH BLOOD TRANSFUSION HISTORY AND AUTOANTIBODY-LIKE MIMICKING ANTI-E WITHOUT IMMUNE STIMULATION: TWO CASE REPORTS

Mutsumi Kita¹⁾, Shuji Onishi¹⁾, Manabu Yamaoka¹⁾, Momoka Kitahata¹⁾, Maki Osawa¹⁾, Yukari Yoshida¹⁾, Misao Abe¹⁾, Atsushi Satake¹⁾²⁾ and Tomoki Ito¹⁾²⁾

¹⁾Blood Transfusion & Cell Therapy Unit, Kansai Medical University Hospital

²⁾First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University Hospital

Abstract:

Mimicking antibody is a specific antibody that is adsorbed on both antigen-positive and -negative erythrocytes. Mimicking antibodies can be classified into two categories: alloantibody-like mimicking antibodies and autoantibody-like mimicking antibodies. Since alloantibody-like mimicking antibodies induce the same reaction as alloantibodies, it is necessary to accurately understand the history of blood transfusion and pregnancy. Meanwhile, autoantibody-like mimicking antibodies show specificity for antigens possessed by the patient, facilitating identification. However, blood selection in RBC transfusion is hampered by the risk of alloantibody production, and the clinical significance of autoantibody-like mimicking antibodies must be considered.

Here, we report the case of a patient with an alloantibody-like mimicking anti-c identified after long-term transfusion of R₁R₁ RBC due to possession of anti-E, and of a second patient with an autoantibody-like mimicking anti-E by first testing in the absence of a history of transfusion and pregnancy.

Keywords:

mimicking antibody, autoantibody, autoimmune hemolytic anemia