

抗C抗体及び抗e抗体により遅発性溶血副作用(DHTR)を呈した1例

日本赤十字社和歌山医療センター 血液内科部¹⁾ 心臓血管外科部²⁾ 輸血検査室³⁾

岡 智子¹⁾, 金光 尚樹²⁾, 青田 正樹²⁾, 山本 三鈴³⁾, 山崎 純代³⁾,
白神 大志¹⁾, 濱畑 啓悟¹⁾, 右京 直哉¹⁾, 畑中 一生¹⁾, 直川 匡晴¹⁾

索引用語：遅発性溶血副作用(DHTR), 抗C抗体, 抗e抗体

要 約

妊娠歴, 輸血歴のある77歳女性. 2012年5月当院心臓血管外科にて大動脈弁狭窄症と診断され大動脈弁人工弁置換術を受けた. 輸血前抗体スクリーニング検査(生食法, PEG-IAT法, プロメリン法)は陰性. 術中, 交差適合試験(プロメリン法)適合のRCC8単位が輸血された. 輸血後14日目に39°Cの発熱, 黄疸, 肉眼的血尿排泄を認め, 血液検査で溶血性貧血の所見を呈した. 不規則抗体スクリーニング検査で抗C+抗eが確認され, 前回輸血または妊娠時に獲得した不規則抗体による二次免疫反応と予想した. DIC対策, 腎不全対策, ハプトグロビン投与等の治療継続し, 輸血後30日目溶血所見, 腎機能改善を認めた. 遅発性溶血副作用(DHTR)では, 原因となる不規則抗体が輸血前には検出感度以下で, その発症を予測することは困難であるが, 輸血後数週間後に出現する副作用として認識しておくことが重要である.

はじめに

溶血性輸血副作用は, 非溶血性副作用に比して頻度は少ないものの, ひとたび発症すれば重篤な症状を呈する. 特にABO不適合に見られる急性溶血反応は時に致死的で, 発症防止の対策が講じられている. しかし, ABO以外の血液型抗原に対する不規則抗体により生じる遅発性溶血性副作用(delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR)は, 妊娠歴・輸血歴を有する患者に二次的免疫反応によって, 多くは2週間以内に発症するが, 輸血前にはDHTRの原因となる不規則抗体が検出感度以下で, その発

症を予測することは困難である¹⁾²⁾³⁾.

今回我々は, 赤血球MAP(RCC-MAP)輸血後抗C及び抗e抗体によって重篤なDHTRが発生した症例を経験したので報告する.

症 例

患者は77歳女性. 子宮全摘術の際の輸血歴, 妊娠歴がある. 2012年5月当院心臓血管外科にて大動脈弁狭窄症に対し大動脈弁人工血管置換術を受けた. 術中出血に対し輸血必要であり, 輸血前抗体スクリーニング陰性, 交差適合試験適合(Table 1)の400ml由来赤血球MAP(RCC-MAP)8単位, PC20単位, FFP6単位の輸血を受けた. 輸血後Hb15.0g/dlと貧血改善し, 順調な経過をみた. しかし輸血後14日目に39°Cの発熱, 黄疸, 赤ワイン色の肉眼的血尿が認められた. 血液検査でHb9.9g/dlと貧血の進行, 網状赤血球数増加(20%), LDH2428IU/L,

(平成25年8月9日受付)(平成25年11月1日受理)
連絡先: (〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
血液内科部

岡 智子

総ビリルビン(T-Bil) 2.1 mg/dl, 間接ビリルビン(ID-Bil) 1.5 mg/dl と急激に上昇し, ハプトグロビンは 10 mg/dl 以下と低値を示した (Table 2). また BUN 46 mg/dl, Creatinine 2.1 mg/dl と上昇認めた. DHTR を疑い, 不規則抗体検査を実施したところ, フィシン, LISS-IAT で抗C抗体及び抗e抗体が検出された. 直接抗グロブリン試験でも陽性を示した (Table 1).

輸血後溶血反応による重篤な腎機能障害, DIC 傾向を認めたため, 急性溶血反応の治療に準じて, ハプトグロビンの投与及び生食点滴, ヘパリン投与などの対症療法を行った. LDH, T-Bil 低下傾向認め, 尿量も確保できるようになった. 輸血後 30 日目に Hb 9 g/dl と貧血の改善を認めた. ハプトグロビン値, 溶血所見は正常化, 腎機能の改善も認めた (Figure 1).

【Table 2】 Laboratory data on day 1 and day 14 after trasnfusion

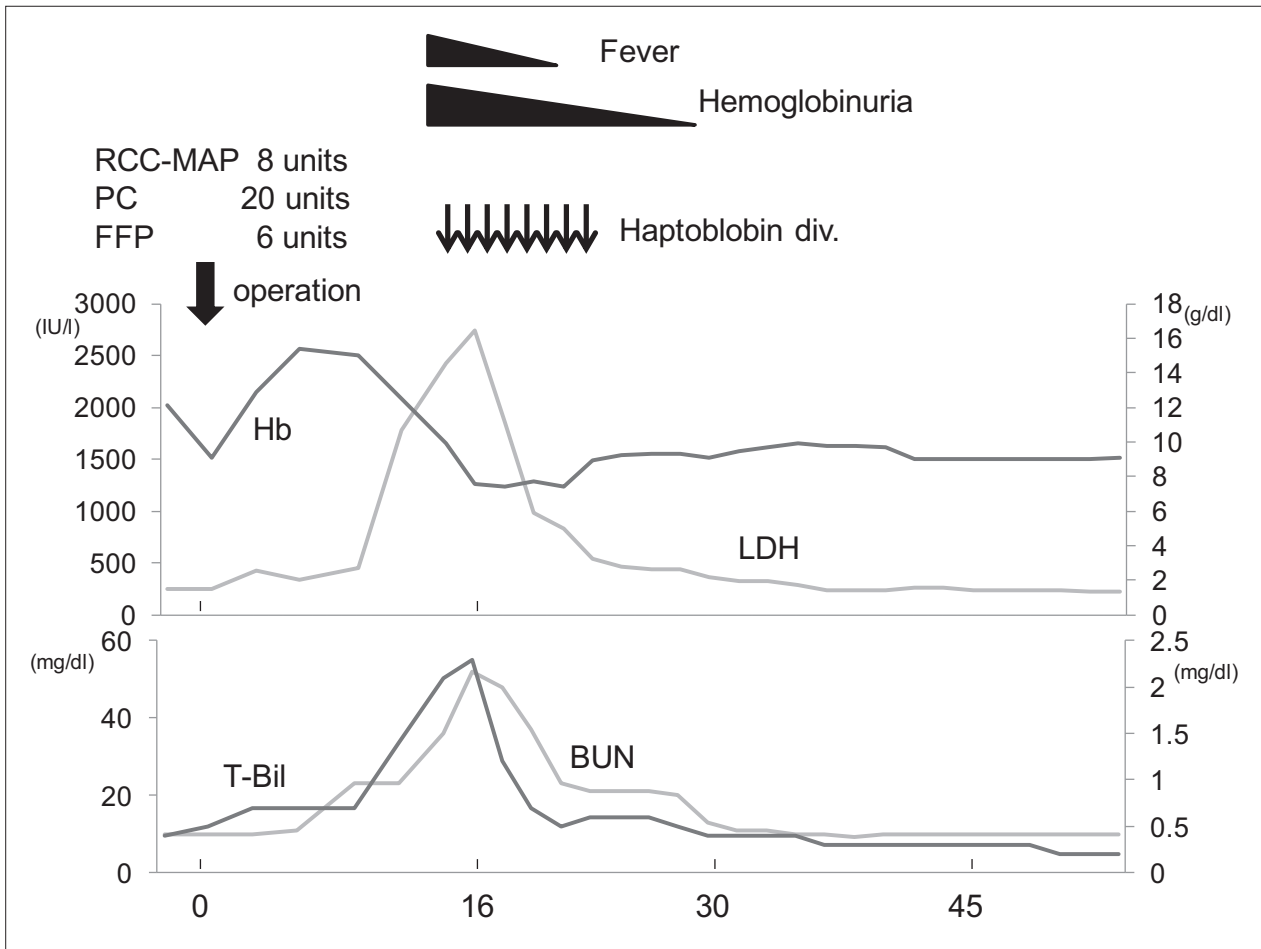
days after transfusion	1	14
WBC	5300	5600/ μ l
RBC	471	300×10^4 / μ l
Hb	15	9.9 g/dl
Ht	44.9	28.70%
MCV	95.3	95.7 fl
MCH	31.8	33.0 pg
MCHC	33.4	34.5 g/dl
Plt	15.6	11.5×10^4 / μ l
Reti	11	20 %
PT	12.4	15.6 sec
APTT	31.1	48.3 sec
fibrinogen	343	640 mg/dl
FDP	1.2	3.9 μ g/ml
AST	37	128 IU/l
ALT	36	20 IU/l
T-Bil	0.7	2.1 mg/dl
D-Bil	0.4	0.3 mg/dl
LDH	449	2428 IU/l
ALP	258	268 IU/l
γ GTP	48	38 IU/l
BUN	23	46 mg/dl
Cre	0.9	2.1 mg/dl
Hpt		10> mg/dl

【Table 1】 Transfusion-related tests before and after transfusion

	before transfusion	After transfusion
Identification of unexpected antibodies to red cell antigens Immediate-spin Ficin LISS-IAT	Negative Negative Negative	Anti-C, Anti-e All red cell panels (4+), Autologus control (0) All red cell panels (3+), Autologus control (0)
Direct antiglobulin test Polyspecific AHG Control	(0) (0)	(+) (0)
Blood Grouping	A,	A, ccDEE

AHG::Antihuman globulin

【Figure 1】



方法

不規則抗体スクリーニングは、オートビュー® Innova(Ortho-Clinical Diagnostics)を使用し、フィシン法とLISS-IAT(抗グロブリン抗体)を行った。交差適合試験は、LISS-IATをオートビュー® Innovaで行った。その他の検査は常法に従った。

結果

1. 不規則抗体検査

輸血前不規則抗体検査のスクリーニングは、フィシン法とLISS-IATいずれも陰性であった。直接クームス試験でも多特異血清、抗ヒトIgG血清に陰性であった。

2. 副作用検査

副作用発生後の輸血後14日目に採取された検体で溶血を認めた。フィシン法、LISS-IATでは対象のパネル血球に反応し、抗C及び抗e抗体が同定された。直接クームス試験は陽性であった。主な血液型抗原は、ccDEEであった。

3. 交差適合試験

術中輸血された製剤(RCC-MAP 8単位)は、すべて適合であった。

考察

輸血は、一種の臓器移植であり、さまざまな副作用を惹起する¹⁾。発熱や発疹など非溶血性副作用と、ABO不適合に代表される溶血性副作用がある。溶血性副作用のうち、DHTRは予測不可能³⁾で、受血者の約0.05%、輸血単位

数としては約 12,000 単位に 1 回の割合で発症するといわれる²⁾。しかし一般に、ABO 式血液型と異なり、その他の血液型抗原決定基数は 1/10~1/100 で、補体を活性化することは少ない血管外溶血型で症状が軽く、見過ごされている可能性も考えられている⁴⁾。英国輸血監視機構(Serious Hazard of Transfusion, SHOT)からの報告では、全輸血副作用のうち数%から 10%程度の頻度で見られるとされており決して稀な病態ではない⁵⁾。Ness⁶⁾らは、輸血前は抗体スクリーニング、直接抗グロブリン試験がともに陰性だった患者が、輸血後ともに陽性となった、即ち血清学上の抗原抗体反応が見られた場合を DSTR(delayed serologic transfusion reaction)と言ひ、その中でさらに臨床的に溶血が認められた場合を DHTR と呼んでいる。この 2 つの発生頻度は輸血単位数で DSTR が 0.06%、DHTR が 0.01%と報告している。また、Vamvakas⁷⁾らは DSTR あるいは DHTR の発生頻度が 0.05%で、そのうち DSTR、DHTR の割合が 64.4%、35.6%であったことを報告している。つまり、これまで報告されてきた DHTR に対し、実際には症状を認めない DSTR がより頻繁に発生していることを指摘した。いずれも交差適合試験では陰性であることから、これらの副作用を未然に防ぐことは困難である。

DHTR の原因の多くは、二次免疫応答により増加した IgG 同種抗体が原因であるが、一次免疫刺激によって生じた DHTR も報告されている^{8,9)}。一次免疫反応によるものは、輸血後 22 日および 33 日と比較的遅く非定形的であり、保存検体の検索で当該不規則抗体の免疫グロブリンクラス(IgM 抗体、IgG 抗体)の同定により一次免疫応答であることが明らかにされている。Holland らは二次免疫応答によるものは輸血後 3 日~10 日で起こり早期に溶血が観察されるが、一次免疫応答によるものは輸血後 10~20 日ほど経過してから緩徐に発症し、多くの場合見逃されると報告している¹⁰⁾。

本邦における DHTR を起こす血液型抗原として抗 Rh 抗体が 50%で、その内の過半数を抗 E 抗体が占め、Kidd 系 30%、その他 Duffy 系 6%、Lewis 系 9%と報告されている¹¹⁾。なお、DHTR は単一の不規則抗体によって起こる場合はむしろ少なく、数種の抗体が連続的あるいは同時に産生され溶血を繰り返すことが多い^{12,13)}。

DHTR は、輸血後数日経ってから発熱とともに貧血が進行したり、ビリルビン値が上昇し輸血との時間的なつながりが希薄なことから見逃される場合が多い。しかし、なかには重篤な臨床症状を呈したり、あるいは腎不全で死亡する症例も報告されている。上村らの症例は、輸血前の抗体スクリーニングと交差適合試験が陰性であった女性が、4 日間で 9 単位の RCC-MAP の輸血をうけ DHTR を来し、急性腎不全に陥り血液透析を受けたが 20 日後に死亡している¹⁴⁾。遠藤らの症例は、基礎疾患に肝障害があり抗 Dib 抗体を保有していることが事前に分かっていた男性が、夜間の緊急手術のためやむを得ず行われた大量の Di(b+)赤血球の不適合輸血により、術後 8 日目に抗ビリルビン血症を来し死亡した¹⁵⁾。したがって、腎機能の維持と改善に努めることが治療の要点であり、輸血が必要な場合は該当抗原陰性血を確保する必要がある。

本症例は、Rh 血液型が C 陰性(約 15%)、e 陰性(約 10%)と本邦で比較的少ない血液型 ccDEE(9.06%)であった。このため輸血血は、大部分が抗原陽性血であり、輸血前検査では抗体検出不可能であったため DHTR の回避は困難であったと考えられる。しかし輸血後 14 日目に急激な溶血所見と重篤な腎機能障害を認め、溶血副作用が疑われた時点で早急に輸血部門と連携をとることでのちに診断でき、腎機能の保護に努めることができた。

一般に輸血後には DHTR のみではなく、臨床症状を呈さない DSTR に対しても、不規則抗体の検出に努めることが大切である。感度の

良い方法で抗体スクリーニングを輸血の度に交差適合試験と併用すれば、少なくとも検出可能域にある抗体や新たに産生された抗体を見逃すことは防ぐことができる¹¹⁾。

Nessらは、DSTRは極めて良形で輸血後症状が見られないため臨床的にほとんど問題とすることはないが、再輸血時の不適合輸血の危険性を防ぐためにDSTRの診断は重要で、情報を臨床側と報告しあう必要性をあげている⁶⁾。Redmanらは、不規則抗体の検出は輸血後2～16週(平均8.1週)という報告している¹⁶⁾。抗体価が検出感度以下に低下する前に抗体を検出できれば、次回輸血時のDHTR発症防止に効果的であると考えられる。

当院では、輸血副作用予防として

- ① 輸血前には、交差適合試験のみならず不規則抗体検査を実施
- ② 全例、交差血は輸血72時間以内の採血検体を用いる
- ③ 輸血前の患者検体とセグメントを保管する
- ④ 臨床的意義がある抗体が検出された患者の場合、輸血部門より担当医師に十分な情報提供を行う
- ⑤ 電子カルテシステム、輸血管理システムを用いて血液型、不規則抗体を表示し、輸血前後の血液検査所見をモニターする

などを行っている。輸血後の対策として、今後、輸血後肝炎ウイルス検査と同様に輸血後2～3ヵ月経過してからも定期的に複数の方法により繰り返し不規則抗体検査を実施する必要がある。また、その情報を正しく患者に伝達(カードなどを作成して患者に持たせる、など)しておくこともより効果的であると思われる。

DHTRの症状は軽症であることが多いが本例のように重度の腎障害を併発することもあり、説明のつかない溶血所見を認めた場合、患者の既往歴を再確認するとともに、DHTRのことを念頭において検索をすすめる速やかに対処することが必要である。このため、臨床医の不規則抗体と輸血副作用に対する認識不足がないよう

に、輸血部門からの医療安全委員会等と連携した情報提供を繰り返し行うことが必要であると考えられる。

参考文献

- 1) 前田平生, 遠山博: 輸血の副作用・合併症. 遠山博編, 輸血学. 東京: 中外医学社; 2004. 530-587.
- 2) 澤部孝昭, 宮達彦, 屋代達ほか. 遅発性溶血性輸血副作用の検討. 日輸血会誌 1993; 36: 974-978.
- 3) 山口富子, 安田広康, 佐藤久美子, ほか. 複数の抗体(抗C, 抗e, 抗Jka, 抗P1抗体)により短期間に2回連続して発症した遅発性溶血性輸血副作用. 日輸血会誌 1997; 43: 896-900.
- 4) 吉田久博, 伊藤和彦, 吉田弥太郎. 抗Jka抗体による遅発型溶血性輸血副作用. 輸血会誌 1984; 29: 601-611.
- 5) <http://www.shotuk.org/SHOT%20reports%20&%20Summaries%202007.htm>
- 6) Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, et al. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reaction: Incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. Transfusion 1990; 30: 688-693.
- 7) Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, et al. The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reaction: Incidence, and predictors of hemolysis. Transfusion 1995; 35: 26-32.
- 8) 石丸健, 天満智佳, 藤原義一ほか. 一次免疫反応により惹起されたと考えられる遅発性溶血性輸血副作用の1症例. 日輸血誌 2004; 50: 768-773.

- 9) 北澤淳一, 猪俣真喜子, 鎌田千鶴ほか.
一次免疫反応により産生された抗C+抗e
抗体による遅発性溶血性輸血副作用を呈し
た1例. 日輸血会誌 2005; 51: 594-600.
- 10) Holland P. V., Wallerstein R. O.
Delayed hemolytic transfusion reaction
with acute failure.
JAMA. 1968; 204: 1007-1008.
- 11) 石田萌子. パネルディスカッション溶血性
輸血反応に関連して.
日輸血会誌 1991; 37: 682-686.
- 12) Yamane K., Yagihashi A., Sasaki M.
et al. A delayed hemolytic transfusion
reaction(DHTR)with multiple a
lloantibodies(Anti-E, Jka, Dia, Fyb,
and S)induced by E-antigen-negative,
crossmatch-compatible blood.
Immunopharmacol Immunotoxicol.
1998; 20: 531-539.
- 13) Yasuda H., Ohto H., Yamaguchi O.,
et al. Three episodes of delayed
hemolytic transfusion reactions due to
multiple red cell antibodies, anti-Di,
anti-Jk and anti-E.
Transfus Sci. 2000; 23: 107-112.
- 14) 上村正己, 植野正秋, 清野詩子ほか.
抗 Dia による遅発性溶血性副作用により
急性腎不全に陥った1症例.
血液事業 1997; 20: 37-40.
- 15) 遠藤剛
緊急手術のため行った Dib 不適合輸血に
より高ビリルビン血症を起こした症例,
編者 大戸斉, 金光靖, 佐藤進一郎, 他,
症例に学ぶEBM 指向輸血検査・治療.
東京: 医師薬出版; 2005. 18-21
- 16) Redman M, Regan F, Contreras M. A
prospective study of the incidence of red
cell alloimmunization following
transfusion. Vox Sang.
1996; 71: 216-220.

Key words ; Delayed hemolytic transfusion reaction(DHTR), Anti-C, Anti-e

Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) due to anti-C and anti-e antibodies: A case report

Satoko Oka¹⁾, Naoki Kanemitsu²⁾, Masaki Aota²⁾, Misuzu Yamamoto³⁾,
Sumiyo Yamazaki³⁾, Hiroshi Shiragami¹⁾, Keigo Hamahata¹⁾, Naoya Ukyo¹⁾,
Kazuo Hatanaka¹⁾, Masaharu Nohgawa¹⁾

1) Division of Hematology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

2) Division of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

3) Blood transfusion center, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

Abstract

A 77-year-old female experienced delayed hemolytic transfusion reaction(DHTR). A fall hemoglobin(Hb) in this patient required red cell concentrate(RCC)transfusion. Prior to the transfusion, screening for unexpected antibodies to red cell antigens revealed a positive reaction toward all red cell panels as well as to the autologous control. Crossmatching test-compatible RCC were selected, then transfused. 14 days after transfusion, a large fall in Hb occurred with red-brown urine. Clinical laboratory tests demonstrated hemolysis including high titer LDH and low haptoglobin(Hpt) level. Anti-C, and anti-e antibodies were identified in the serum. When the hemolytic manifestations are recognized after blood transfusion, red blood cell antibodies must be examined as soon as possible.