

— コ・メディカル・レポート —

抗Jk^bによる遅発性溶血性輸血副作用の1例

小林 航太, 千葉 勇希, 松橋 安紀子
遠藤 由一, 大森 智子, 大竹 正俊

要旨: 症例は40歳代, 女性. 輸血歴なし, 妊娠歴2回あり. 子宮頸癌による持続出血として入院した. 入院時ヘモグロビン値は8.0 g/dLと高度の貧血を認めた. 不規則抗体検査および交差適合試験陰性の照射赤血球液6単位の輸血が行われた. 性器出血持続のため止血目的に入院5日目より3日間, 1日3 Gyの放射線照射が施行された. 輸血後6日目より39°C台の発熱, 7日目の検査で貧血, 黄疸, D-dimer高値およびヘモグロビン尿が認められた. 不規則抗体検査は陽性で不規則抗体同定検査により, 抗Jk^bと同定された. 輸血された赤血球製剤3バッグはすべてJk^b抗原が陽性であった. Jk^b抗原陰性の照射赤血球液4単位の輸血が行われ, 1か月後, 広汎子宮全摘術, 両側付属器切除術および骨盤リンパ節郭清術が施行された. さらに1か月後より放射線化学療法が5週間施行され, 術後13か月間再発なく経過している.

はじめに

遅発性溶血性輸血副作用 (delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR) は輸血後24時間以降に発症する溶血性輸血副作用である. 輸血された赤血球はABO式血液型以外の血液型に対する赤血球抗体 (不規則抗体) により血管内あるいは血管外溶血の機序で溶血・破壊される. 通常, 輸血歴や妊娠歴を有する患者に二次免疫応答によって, 多くは輸血後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のは困難である. DHTRの発生頻度は5,000回から10,000回の輸血に1回程度あるとされ, 臨床的には発熱, 貧血, 黄疸, 球状赤血球などの溶血所見を認め, 時に重篤な腎不全を合併する¹⁾.

今回, 私たちは年末年始の休日期間中に抗Jk^bによるDHTRの症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 40歳代, 女性

主訴: 性器出血

既往歴: 輸血歴なし, 2度の妊娠歴あり

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 入院半年前から断続的な性器出血があり, 入院前日より出血量が多量となり前医を受診した. 前医での出血コントロールは困難であり, 子宮頸癌による持続出血として当院産婦人科に紹介となった.

入院時身体所見: 身長160.8 cm, 体重60.3 kg, 体温37.5°C, 脈拍数96/分, 呼吸数17/分, 血圧132/89 mmHg, 意識清明. クスコ診では子宮頸部に出血を伴う腫瘤を認め, 圧迫止血を行い入院となった.

入院時検査所見 (表1): 血液型はAB, Rh (+), 白血球数12,600/μL, ヘモグロビン値8.0 g/dL, 血小板数42.7万/μLと高度の貧血を認めた以外, 血液凝固検査, 尿検査および血液生化学検査に異常は見られなかった. 翌日実施した腫瘍マーカー検査ではCA 19-9が115 U/mLおよびCA 125が258 U/mLと高値が認められた. 腹部超音波検査および経膈超音波検査では子宮頸部に67×43 mmの腫瘤を認めた.

入院後経過 (図1): 高度貧血に対して入院当日から翌日にかけて不規則抗体検査および交差適合試験陰性の照射赤血球液3バッグ, 計6単位の

表 1. 入院時検査所見

WBC	12,600/ μ L	AST	15 U/L	Na	140 mEq/L
RBC	$305 \times 10^4/\mu$ L	ALT	13 U/L	K	4.3 mEq/L
Hb	8.0 g/dL	ALP	235 U/L	Cl	107 mEq/L
Ht	24.9%	LDH	161 U/L	BS	108 mg/dL
Plt	$42.7 \times 10^4/\mu$ L	γ -GTP	21 U/L	HCG	< 2 mIU/mL
CRP	0.68 mg/dL	T-Bil	0.2 mg/dL	CA 19-9	115 U/mL
PT-INR	1.12	TP	7.0 g/dL	CA 125	258 U/mL
APTT	23.6 sec	Alb	3.4 g/dL	SCC	1 ng/mL
D-dimer	0.59 μ g/mL	BUN	15 mg/dL		
尿一般	異常なし	Cre	0.53 mg/dL		

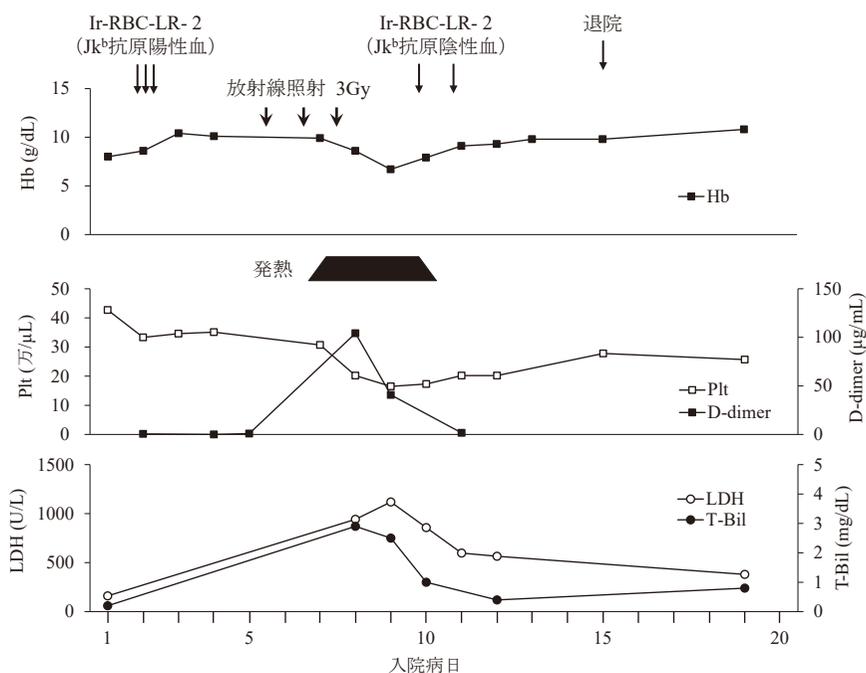


図 1. 入院後経過
Ir-RBC-LR-2: 照射赤血球液-LR「日赤」

輸血が行われた。入院 3 日目にはヘモグロビン値は 10.4 g/dL に上昇したが、性器出血持続のため止血目的に入院 5 日目より 3 日間、1 日 3 Gy の放射線照射が施行された。初回輸血後 6 日目より 39°C 台の発熱が持続し、翌日の検査でヘモグロビン値 8.6 g/dL、血小板数 20.2 万/ μ L、D-dimer 104.20 μ g/mL、LDH 942 U/L、T-Bil 2.9 mg/dL、尿潜血反応 3+、尿沈渣赤血球 1-4/HPF、尿ウロビリノゲン 3+ と血管内容血を示唆する所見が認

められた。年末年始休日期間中のため、末梢血液像の鏡検検査はできなかった。入院 9 日目にヘモグロビン値は 6.7 g/dL まで低下したため赤血球製剤の依頼があり、不規則抗体検査が陽性、交差適合試験不適合の結果であった。不規則抗体同定検査を実施し、抗 Jk^b と同定され Jk^b 抗原陰性照射赤血球液 2 バッグ、計 4 単位の輸血が 2 日間にわたり行われた。輸血中および輸血後に異常は見られず、入院 10 日目に解熱が得られた。入院時に

輸血された照射赤血球液3バッグはすべてJk^b抗原陽性であり、抗Jk^bによるDHTRと診断された。翌入院11日目のヘモグロビン値は9.1 g/dLに上昇し、D-dimer、LDHおよび総ビリルビン値は漸次減少した。入院15日目に一旦退院し、約1か月後に広汎子宮全摘術、両側付属器切除術および骨盤リンパ節郭清術が施行された。最終診断は子宮頸部腺癌IIB期であった。さらに1か月後から放射線化学療法が5週間施行され、術後13か月間再発なく経過している。

方 法

血液型検査は自動分析器IH-1000 (Bio-Rad) によるカラム凝集法および用手法による試験管法にて実施した。不規則抗体スクリーニング検査および交差適合試験は自動分析器IH-1000により実施し、スクリーニング血球として、ID-DiaCell I-II-III、ID-DiaCellDi(a⁺)、ID-DiaScreen V-VIP (Bio-Rad) を使用した。不規則抗体同定検査は、生理食塩液法、酵素法 (プロメリン1段法)、抗ヒトIgG抗体を用いたポリエチレングリコール添加間接抗グロブリン試験 (PEG-IAT) で実施し、パネル血球としてリゾルブパネルA (オーソ) を使用した。輸血した赤血球製剤の抗原性は日本赤十字社の赤血球抗原情報検索システムを用いて検索した。

結 果

血液型検査結果はAB・CCDee・Le(a-b+)・Jk(a+b-)・Fy(a+b-)・MMss・Di^a(-)・P₁(-)であった。不規則抗体スクリーニングは、入院時検査では陰性であったが、入院9日目の検査では陽転した。また不規則抗体同定検査では、アンチグラムより抗Jk^bと同定され、抗体価は64倍であった。入院時に輸血された照射赤血球液3バッグはすべてJk^b抗原陽性の結果であった。

考 察

輸血に伴う副作用は非溶血性副作用、溶血性副作用および感染症に大別される²⁾。輸血によるウイルス感染症は核酸増幅検査の導入により激減

し、致死率の高い輸血後のGVHDは血液製剤への放射線照射によりほとんど見られなくなっている¹⁾。

日本輸血・細胞治療学会ヘモビジランス委員会による2014年のサーベイランス参加47医療機関からの輸血副作用に関する集計では、赤血球製剤253,885バッグでの副作用報告件数は1,368件であり、副作用発生率は0.54%であった。1,368件の副作用報告の内訳では1,367件が発疹・蕁麻疹、発熱、搔痒感・かゆみなどの非溶血性副作用であり、溶血性副作用はわずか1件であった²⁾。

溶血性副作用は輸血後24時間以内に発症した場合を急性溶血性副作用 (acute hemolytic transfusion reaction: AHTR) と呼び、ABO不適合輸血時の抗A・抗Bによる血管内溶血に代表される。一方、24時間以上経過してから発症するものをDHTRと呼び、Rh式抗体などの不規則抗体による血管内ないし血管外溶血として発症する¹⁾。DHTRの発生頻度はこれまで5,000~10,000回の輸血に1回程度とされてきたが³⁾、上記のサーベイランスの結果からは赤血球輸血250,000回に1回と稀な頻度となった²⁾。

本症例は妊娠歴のある患者において輸血前の不規則抗体検査は陰性で、初回輸血後6日目から発熱、7日目の検査で溶血所見が認められ、不規則抗体検査が陽性となったこと、および輸血した赤血球製剤にJk^b抗原が確認されたことからDHTRの診断に一致した⁴⁾。

本症例で見られたD-dimer高値および血小板減少傾向に関してはこれまでのDHTRの報告には見られない所見であった。DHTRにおける血管内溶血性副作用の機序として細血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia: MHA) の可能性が考えられたが、年末年始の休日体制のため赤血球形態の確認はできなかった。AHTRでは播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を合併するとされるが、DHTRでのDIC治療の報告は稀である。本症例ではDICに対する治療は行わず、Jk^b抗原陰性赤血球製剤の輸血のみでD-dimer値は3日後に正常化した。この間、D-dimer値の動きは

LDH および総ビリルビン値の動きと並行しており (図 1), また血小板数の減少も著明ではなかった。以上のことから本症例での D-dimer 値の上昇は血管内溶血を反映しているものの DIC ないし MHA といえるほどの変化ではなかったものと考えられた。

おわりに

輸血検査は緊急度が高い場合が多く、本症例のように当直者であっても不規則抗体同定検査のような特殊性の高い検査を実施しなければならない場合もある。当検査科では、当直時に柔軟な対応がとれるよう初期トレーニングを入念に行っており、頻度の少ない DHTR の症例に対しても、当直時間帯に検査対応することができた。今後も継続し当直時輸血検査の質の向上に努めていきたいことを付け加える。

なお、本論文の要旨は第 48 回みやぎ医学検査学会 (2016 年 7 月, 仙台市) において発表した。

仙台市立病院の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 前川 平: 輸血療法とその副作用—見逃されている臨床病態—. 日本内科学会雑誌 **102**: 2433-2439, 2013
- 2) 日本輸血・細胞治療学会ヘモビジランス小委員会: 輸血製剤副反応動向—2014— Survey on adverse events in blood transfusion, 2016
- 3) Pineda AA et al: Trend in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* **39**: 1097-1103, 1999
- 4) 藤野恵三 他: 溶血性輸血副作用. JAMT 技術教本シリーズ 輸血・移植検査技術教本 (一般社団法人日本臨床衛生検査技師会監修), 丸善出版株式会社, pp 234-237, 2016