末期肝不全患者に見られた遅発性溶血性輸血副作用様症状と 同時に検出された抗 En^aについて

重田 勝義 川田 典子 奥田 誠 加藤 禎
芦沢 美保 井口 彰子 月本 一郎

東邦大学医学部附属大森病院輸血部

蜂 谷 朗 彦 加 藤 雅 子

東邦大学医学部第1内科学教室

永 尾 暢 夫 瀬 尾 たい子

大阪府赤十字血液センター

内 川 誠

日本赤十字社中央血液センター

(平成8年3月19日受付)

(平成8年10月22日受理)

ANTI-En^a IN A CASE OF DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION

Katsuyoshi Shigeta, Noriko Kawata, Makoto Okuda, Tadashi Kato,

Miho Ashizawa, Akiko Iguchi and Ichiro Tsukimoto

Division of Blood Transfusion, Toho University School of Medicine, Omori Hospital

Yoshihiko Hachiya and Masako Kato

The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

Nobuo Nagao and Taiko Senoo

Osaka Red Cross Blood Center

Makoto Uchikawa

The Japanese Red Cross Central Blood Center

We experienced a patient with a life-threatening suspected delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR). The patient was a 73-year-old female with liver cirrhosis. Her blood type was A+, D+C-c+E+e-. She had 2 pregnancies and a history of 2 transfusions. She received 1 unit of whole blood and 2 units of concentrated red cells for the treatment of anemia (Hb 7.1 g/dl) on December 2 and 3, 1992.

No irregular antibodies were found before transfusion and crossmatch test showed no significant agglutination by the indirect antiglobulin test. Her hemoglobin level dropped to 1.4 g/dl between the day 7 to the day 9 after transfusion without any bleeding signs. At the same time GOT, LDH and T. Bil. levels, increased remarkably. However, no hematuria was seen. Serological studies showed the presence of strong antibodies against high frequency red cell antigen. The antibody was identified as anti-En^a, which is associated with the MNS blood system. Anti-En^a titer increased 16 to 256 times by the saline method, and 256 to 64,000 times by the indirect antiglobulin test from the day 9 to day 12 after transfusion. These findings strongly suggested DHTR secondary response. The elution test using cells from her elder sister (also En(a-)) showed the existence of anti-C and anti-e. It is therefore difficult to identify the antibody

responsible for the DHTR. Reports of anti-En^a are rare, this being only the second case reported in the Japanese literature.

Key words: MNS blood type, anti-En^a, DHTR

遅発性溶血性輸血副作用 (delayed hemolytic transfusion reaction; DHTR) は輸血された赤血球により免疫応答が起こり、輸血後数日経てから輸血された赤血球が急速に破壊される現象である。1957年 Fudenberg ら¹⁾が初めて報告をして以来、多くの報告がある^{2)~6)}。また、DHTR による死亡例も報告⁵⁾⁶⁾されている。

MNS 血液型はシアル酸を多く含んだ糖タンパクで、glycophorins と呼ばれている⁷⁾。この glycophorins は sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel 電気泳動法により、分子量の差で glycophorin A, B, C に分類される⁸⁾。MN 抗原は glycophorin A⁹⁾、Ss 抗原は glycophorin B¹⁰⁾に存在する。En (a-) はこの glycophorin A の欠損である⁹⁾。

今回、抗 En^aによると考えられる DHTR の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者は73歳の A 型 D+ の女性で、過去 2 度の輸血歴および妊娠歴 (2 子) がある。C 型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、食道および直腸静脈瘤の治療のために平成 4 年11月27日に入院した。12月2日に貧血補正のために保存血 1 単位、FFP 2 単位、翌 3 日濃厚赤血球 2 単位、FFP 2 単位、7 日 FFP 2 単位の輸血を受けた。この時点での Hb は 7.1g/dl、不規則抗体は陰性であった。輸血後 9 日目に不規則抗体検査にて、自己血球以外の全てのパネル赤血球および A 型血球に陽性を示す抗体が検出され、同定を大阪府赤十字血液センター (大阪 BC) に依頼した。

既往歴としては昭和39年に子宮筋腫の手術時に輸血を受け、3 カ月後に黄疸を認めた。昭和53年に慢性肝炎と診断され、昭和54年に肝硬変、食道静脈瘤、胆石および脾臓腫大の診断のもと、同年食道離断術、胆嚢、脾臓摘出術を受けた。この際、濃厚赤血球 3 単位、FFP 9 単位、生血 710ml の輸血を受けていた。両親の近親婚は確認できなかつ

た。

検査成績

不規則抗体検査：自己血球以外の O 型血球 14 種類および A 型血球 3 種類で検討したところ、生理食塩液法 (生食法)、プロメリン 1 段法、間接抗グロブリン試験 (IAT) とともに 4+ の凝集を示した。高頻度抗原陰性血球との反応は s- 15 例、U-, Lu(b-), k-, Js(a-), Fy(a-b-), Yk(a-), I-, Co(a-), Chido- 血球全例と生食法で 4+ の凝集を示した。大阪 BC の検査は M^KM^K 血球 2 例および、En (a-) 血球 2 例、MiV ホモ血球 [Wr (b-) と考えられる] と生食法で陰性を示した。A₁, En(a+), S+s- 血球による吸着後の上清に抗体活性を認めなかった。プロメリン、フィシン、トリプシン処理血球との反応は 22°C 20 分、アルブミン法 (37°C 30 分) および IAT にて全例 4+ の凝集を示した。

血液型：患者の血液型は A₁, D+C-C+E+e-, S+s-, St (a+), Le (a-b-) であった。抗 M とは ±、抗 N とは W+ で MN 抗原に異常が認められた。大阪 BC の検査では、モノクローナル抗体である抗 En^a-FR (ficin-resistant), 抗 En^a-TS (trypsin-sensitive) および抗 En^a-FS (ficin-sensitive), ポリクローナル抗体である抗 En^a-FS といずれも陰性を示した (表 1)。

レクチンとの反応：Arachis hypogaea, Salvia forminum および Bandeirea simplicifolia (GS-II) とは陰性、Salvia sclarea (SSA) および Glycin sojae (GS) とは 3+ ないし 4+ の反応を示した。

姉血球との反応：血縁者は 6 歳年上の姉および息子が 2 人いた。姉は A₁, D+C+c-E-e+, S+s-, St (a+), Le (a+b-) で患者とは Rh と Lewis 血液型に違いが認められた。また、患者と同様に MN 抗原に異常が認められ、抗 En^a-FR, 抗 En^a-TS, 抗 En^a-FS とはいずれも陰性を示した (表 1)。

患者血清と姉血球との反応は生食法で 2+, IAT

Table 1 MNS blood type

Reagent	Monoclonal antibody						Polyclonal antibody					
	U+N	M	N	En ^a -FR	En ^a -TS	En ^a -FS	U	S	s	M	N	En ^a -FS
Patient	4+	0	±	0	0	0	2+	2+	0	±	W+	0
Elder sister	nt	0	±	0	0	0	2+	2+	0	W+	1+	nt

で1+であった。姉血球を使用して患者の抗体を吸収した後の解離液中に抗C、および抗eが認められた。

臨床経過および検査成績

昭和54年の手術に伴う輸血時の交差試験は生食法、プロメリン1段法およびIATとも陰性であったため、患者血清中には抗体が存在しなかったと思われる。輸血前の12月2日の不規則抗体スクリーニング検査(I, II, Di^a血球)の結果は生食法、プロメリン1段法、重合ウシアルブミン37°C15分-IAT、ポリエチレングリコール(PEG)37°C15分-IATで陰性であった。保存血1単位、濃厚赤血球2単位の交差試験はプロメリン1段法で陰性であった。

患者は輸血後8日目から黄疸が急激に上昇を続け、9日目には乏尿となり、代謝性アシドーシスが認められた。尿所見は入院当初から潜血反応が

認められているため、ヘモグロビン尿およびヘモデジリン尿についての観察記録はなかった。しかし、9日目から尿中ビリルビンおよび蛋白が認められた。肝庇護療法や利尿剤の投与にも関わらず病状は進行し、17日多量の消化管出血により同日(輸血後15日目)死亡した。

検査が行われた12月9日(輸血後7日目)と11日(輸血後9日目)の間に、Hbは8.7から7.3g/dlへ低下、GOTは176から3,210IU/L、LDHは941から15,160IU/L、直接Bilirubinは7.2から17.8mg/dlおよび間接Bilirubinは2.5から7.0mg/dlと急激に上昇した(図1)。その他、Kが4.1から6.2mM、GPTが33から308IU/Lへと上昇、γ-GTP、ALP、TTT、ZTTなどには変化がなかった。

その他の検査値の推移は血中のTPが9日7.5、11日6.1、13日5.8g/dlへと減少、PT活性(9日

Fig. 1 Laboratory data of delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-En^a

Table 2 Change in antibody titration

Method	Days after transfusion	Titer
Indirect antiglobulin test	9	1,024
	10	4,096
	12	65,536
	14	65,536
	15	4,096
Saline method	9	16
	10	64
	12	256
	14	128
	15	128
Saline method DTT-treated serum	9	2
	10	2
	12	128
	14	16
	15	4

84%, 11日31%, 15日36%, 17日18%)の減少, PTT(9日27.9秒, 11日43.5秒, 15日51.2秒, 17日58.8秒)の延長, Fibrinogen(9日407, 11日219, 15日173, 17日143mg/dl)の減少, BUN(9日21, 11日59, 13日92, 15日125, 17日156mg/dl), および Cre(9日0.63, 11日2.68, 13日4.81, 15日6.38, 17日7.87mg/dl)の増加, 尿量(9日1,100, 13日282, 15日115, 17日206ml)の減少などが認められた。

抗 En^a抗体価は LDH および間接 Bil. が上昇した輸血後9日目に生食法は16倍, IAT は1,024倍, 10日目に生食法は64倍, IAT は4,096倍, 12日目に生食法は256倍, IAT は64,000倍にまで急激に上昇した(表2)。DTT 処理後の生食法による IgM 型の抗体価は減少を示した。

考 察

DHTR は輸血時に抗体は検出できず, 輸血後に輸血された血球が抗原となって抗体を産生し, その抗体が輸血血球と反応を起こす primary response と, 以前に輸血や妊娠によってすでに感作され, 新たな輸血によってさらに高い抗体を産生し反応を起こす secondary response とがある。Primary response は輸血後10から20日, secondary response は3から10日で発生し¹¹⁾, 溶血反応後17%に乏尿, 9%に腎不全を起こす⁵⁾と言われている。

MNS 血液型の M^KM^Kは glycophorin A および B¹²⁾, S-s-U-は glycophorin B¹⁰⁾, En (a-) は glycophorin A の欠損である⁹⁾。En (a-) 型の人の保有する抗体は, フィシン, トリプシン処理血球の反応態度から抗 En^aFR, 抗 En^aFS, 抗 En^aTS の3種に分類¹³⁾される。

本症例の患者血清中に存在する不規則抗体は, 自己血球以外の O 型血球14例および A 型血球3例と生食法, プロメリン1段法, IAT とともに4+の凝集を示す高力価の高頻度抗原に対する抗体として検出された。高頻度抗原陰性血球 M^KM^K血球, En (a-)血球および MiV ホモ血球とは凝集せず, これら以外の血球とは全て凝集を認めた。A₁, En (a+), S+s-血球による吸着後の上清に抗体活性を認めなかった。また, 各種酵素処理血球との反応は4+の凝集を示したため, 抗 En^aFR に分類され, 本邦では宮田ら⁹⁾の1報告のみの稀な抗体と同定された。

患者の血液型は MN 抗原に異常が認められ, 抗 En^aFR, 抗 En^aTS および抗 En^aFS とは陰性を示した。SSA および GS のみと陽性を示したことにより, シアル酸の低下が考えられ En (a-) と判定した。

姉の血液型は患者と同様に MN 抗原に異常が認められ En (a-) であったが, 姉血球と患者血清の反応は生食法で2+, IAT で1+と弱い反応が認められた。姉血球にて患者の抗体を吸着後の解離液中に, 抗 C, 抗 e を認めた。このことは患者が D+C-c+E+e-, 姉が D+C+c-E-e+ と Rh 血液型に違いが認められることで裏付けられる。

輸血前の検査では PEG-IAT を含めた検査で不規則抗体は検出されなかった。輸血後8日目から Hb の減少, GOT, GPT, LDH, K, 直接 Bilirubin および間接 Bilirubin の上昇などの溶血所見が認められた。

抗 En^a抗体価は日増しに上昇し, 輸血後12日目に生食法では256倍, IAT では64,000倍にまで達し免疫刺激を受けたことが裏付けられた。抗 C および抗 e は抗体価の測定を行うことができなかったが, 溶血を起こしたと思われる時点での凝集が弱かった。

輸血を行った日から黄疸が認められた期間が8日と短かく、過去2回の妊娠歴および2回の輸血歴、昭和54年の手術に伴う輸血時にはDHTR様の所見が認められたことなどから、今回が5回目の免疫を受けたsecondary responseによるDHTRを最も疑った。

もちろん、本症例は末期肝不全患者であり貧血、おそらくは消化管出血を原因として全身状態が悪化し、肝腎症候群を来して死亡した単なる自然経過との考えも否定できない。

DHTRを起こしやすい抗体はRh血液型の抗体が多く、Kell, Duffy および Kidd 血液型の抗体が報告されている²⁾⁵⁾。従って、本症例ではDHTRが確かであったとしても力価が低いとはいえDHTRを来すことが既に知られている抗C, 抗eが共存していたことから、抗En^aの抗体価が高いとはいえ抗En^aによるDHTRと断定することはできなかった。

とはいえ、MNS血液型の抗体で重篤なDHTRの報告はなく、本症例が抗En^aによるDHTRであれが本邦第1症例目と思われ報告した。

文 献

- 1) Fundenberg, H. and Allen, F.H.: Transfusion in the absence of demonstrable incompatibility. N. Engl. J. Med., 256: 1180—1184, 1957.
- 2) 吉田久博, 他: 抗JK^a抗体による遅延型溶血性輸血副作用. 日輸血会誌, 29: 607—611, 1984.
- 3) 阿波屋典子, 他: 遅発性溶血性反応を起こした-D-/-D-型の1例. 日輸血会誌, 33: 755—760, 1987.
- 4) Hillman, N.M.: Fatal delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-c+E. Transfusion, 19: 548—551, 1979.
- 5) Pineda, A.A., et al.: Delayed hemolytic transfusion reaction on immunologic hazard of blood transfusion. Transfusion, 18: 1—7, 1978.
- 6) 重田 治, 他: 輸血後抗E, 抗c抗体に関連する遅発性溶血性副作用により死亡した外傷性胸部大動脈破裂の1例. 胸部外科, 43: 498—501, 1990.
- 7) 大久保康人: 血液型と輸血検査. 医歯薬出版, 東京: 1991, p. 212.
- 8) Reid, M.E.: Hybrid sialoglycoproteins, Gerbich, Webb and Cad blood group determinants. In: Vengelen-Tyler, V. and Judd, W.J., eds., Recent Advances in Blood Group Biochemistry, AABB, Arlington, VA, 1985, p. 155.
- 9) 富田義久, 他: 日本人献血者より見出した稀な血液型En(a-)の1家系. 日輸血会誌, 34: 268, 1988.
- 10) 友成洋子, 他: 日本人で初めて検出したU(-)例について. 日輸血会誌, 3: 500—502, 1985.
- 11) Holland, P.V. and Wallerstein, R.O.: Delayed hemolytic transfusion reaction with acute renal failure. J.A.M.A., 204: 1007—1011, 1968.
- 12) Okubo, Y., et al.: A Japanese family with two sister apparently homozygous for M^k. Vox Sang., 54: 107—111, 1988.
- 13) Issitt, P.D.: Applied Blood Group Serology Third edition. Montgomery Scientific Publications, Miami, 1981, p198.