報 告

九州大学医学部附属病院における不規則抗体陽性率の実際

—10年間の調査—

藤井フサ子 金城 和美 中田 弘 稲葉 頌一

九州大学医学部附属病院輸血部

(平成 8 年10月11日受付)

(平成 9 年 2 月17日受理)

INCIDENCE OF IRREGULAR RED CELL ANTIBODIES AT KYUSHU
UNIVERSITY HOSPITAL

—10 -Year Study—

Fusako Fujii, Kazumi Kinjo, Hiroshi Nakata and Shoichi Inaba
Blood Transfusion Service, Kyushu University Hospital

The frequency of irregular antibody appearance in recipients over 10 years at Kyushu University Hospital was investigated. The total number of recipients was 10,458 (male: 5,449, female: 5,009), in 197 (1.88%) of whom antibody was detected by the anti-globulin test or low ionic strength solution method. The irregular antibody-positive rate (IAPR) was clearly higher in females (2.28%) than in males (1.52%). This difference in IAPR was more clearly apparant in the presence of a history of transfusion or pregnancy. IAPR in immunized patients (3.88%) was about 4 times higher than in those without immunization (0.80%). Further the specificity of irregular antibodies in these two patients groups were different. Autoantibodies and Le-associated antibodies were dominant in those without immunization (Ca. 90%). In contrast, Rh-group antibodies were dominant in immunised patients, with anti-E the most common (56%). These findings indicate the importance of confirming transfusion and pregnancy histories before transfusion and suggest the necessity of matching E at red cell transfusion to prevent the production of anti-E antibodies, as has already occurred with D.

Key words: irregular antibody, auto-antibody, naturally occurring antibody, E antigen, anti-E

はじめに

これまで不規則抗体陽性者の頻度については、各施設における不規則抗体スクリーニングの延べ件数に対する、陽性件数から約1～5%と報告されてきた^{1)～3)}。九大病院においても冷式抗体を除外するスクリーニング法を用いるようになって抗体検出頻度を約1%として報告してきた^{4)～6)}。しかし、これらの報告は患者数に相当の重複があり正確さに欠けていた。当院では1985年から輸血を受けた患者(受血者)のコンピューター管理を開始した。これによって正確な患者母集団の実数が

把握できるようになった。1994年でちょうど10年が経過したので、過去10年間の受血者数を整理し、受血者集団での不規則抗体陽性頻度を求めた。同時に不規則抗体の種類についても調査したのでその結果を報告する。

対象および方法

1985年から1994年までの10年間に九大病院で輸血を受けた患者についてコンピューター・ファイルから重複を整理し、受血患者実数を求めた。また、患者集団について性別、年齢、輸血歴、妊娠歴を調査し、各集団ごとの不規則抗体陽性率を調

査した。不規則抗体スクリーニング法は福岡県赤十字血液センターから供与された二種類のO型赤血球をスクリーニング血球として、テクニコン・オートアナライザーを用いたポリブレンLISS (Low Ionic Strength Solution) 法および酵素法 (Ficin 法) で行った。不規則抗体の同定は市販の同定用パネル血球 (Ortho Diagnostic Systems Inc.) および福岡県赤十字血液センターから供与された同定用パネル血球を用い、オートアナライザー法および間接クームス法で行った。統計処理には $2 \times 2 \chi^2$ 検定を用いた。数値が5未満の場合にはFisherの直接確率計算法を用いた。

結 果

患者実数は10,458名でうち男性5,449名(52.1%)、女性5,009名(47.9%)であった。不規則抗体陽性者は197名で陽性率は1.88%であった。男女別の抗体陽性者は男性83名、女性114名で陽性率はそれぞれ男性1.52%、女性2.28%で有意に女性が高かった (Table 1)。これらの受血者のうち輸血歴、妊娠歴の明らかなもの8,931名について不規則抗体陽性率を見てみると男性は輸血歴を有する患者1,416名中48名 (3.39%)、輸血歴を有しない患者3,534名中35名 (0.99%) であった。女性の

Table 1 Frequency of irregular antibodies (1985-1994)

Kyushu University Hospital			
	No. of transfused patients	male	female
	10,458	5,449	5,009
Irregular antibody-positive patients	197	83	114
positive rate(%)	1.88	1.52	2.28

p<0.01

抗体陽性者は輸血歴、妊娠歴とも有する患者704名中38名(5.40%)、輸血歴を有し妊娠歴を有しない患者466名中22名 (4.72%)、輸血歴を有しない妊娠歴を有する患者1,489名中50名 (3.36%)、輸血歴、妊娠歴とも有しない患者1,322名中4名 (0.30%) であった。男性・女性とも同種免疫の既往を有する患者の方が約4倍と有意に陽性率が高く、最も陽性率が高かったのは女性で輸血歴・妊娠歴両方を有する集団であった。男性で輸血歴を有する患者群、女性で妊娠歴のみの患者群、女性で輸血歴のみの患者群相互には有意差はなかったが、女性で輸血歴・妊娠歴両方を有する患者群と男性で輸血歴を有する患者群、女性で妊娠歴のみ

Table 2 Differences in irregular antibody-positive rate between immunized and non-immunized transfused patients

p<0.01							
	No. of transfused patients	non-immunized		immunized			
	8,931	4,856		4,075			
		male	female	male	female		
				*T	*P	*T	*T & P
		3,534	1,322	1,416	1,489	466	704
No. of antibody-positive patients	197	35	4	48	50	22	38
antibody-positive rate(%)	2.21	0.99	0.30	3.39	3.36	4.72	5.40

p=0.0089

n.s.

n.s.

n.s.

n.s.

p<0.05

p<0.05

*T: History of transfusion

*P: History of pregnancy

Table 3 Irregular antibodies and immune histories of transfused patients (1985-1994)

Kyushu University Hospital							
Specificity of antibody	No. of patients	non-immunized		immunized			
	8,931	4,856		4,075			
	No. of antibody-positive patients	non-immunized		immunized			
		male	female	male	female		
				*T	*P	*T	*T & P
		3,534	1,322	1,416	1,489	466	704
D	2				2		
D+Le ^a	1				1		
C	2			2			
C+M	1			1			
E	50			20	10	7	13
E+c	8			1	1	3	3
E+Le ^a +Le ^b	1						1
E+P ₁	1						1
Le ^a	23	6	1	6	5	1	4
Le ^a +Le ^b	11	6		3	1		1
P ₁	3	1		1	1		
P ₁ +auto	1				1		
M	2			1	1		
Fy ^b	2			2			
Di ^a	3			1		1	1
Di ^a +auto	1					1	
Jk ^a	4			2			2
Jk ^b	1					1	
Jr ^a	1					1	
S	1						1
S+auto	1			1			
Bg ^a	1						1
H	1		1				
auto	52	20	2	6	14	3	7
**N.I.	23	2		1	13	4	3
total	197	35	4	48	50	22	38
positive rate(%)	2.21	0.99	0.30	3.39	3.36	4.72	5.40
		39(0.80%)		158(3.88%)			

*T: transfused, P: pregnant **N.I.: not identified

の患者群との間にはそれぞれ有意差が見られた。しかし、女性で輸血歴のみを有する患者群と両者を有する患者群とに有意差はなかった (Table 2)。

輸血あるいは妊娠という免疫の既往のない患者は男女合わせると4,856名で抗体陽性者は39名(0.80%)であった。内訳は自己抗体の陽性率が22名(56.4%)と最も高く、次いでLe系の抗体陽性率が13名(33.3%)で両者を併せると抗体陽性者の89.7%であった。陽性率は男女間に有意差が見

られた。この差は自己抗体陽性患者(男性20名, 女性2名)またLe抗体陽性患者(男性12名, 1名)の頻度の違いによるものが大半のウェイトを占めていた。輸血, 妊娠による免疫の既往のある患者は男女併せて4,075名で不規則抗体陽性者は158名(3.88%)であった。内訳は複数抗体を含めた抗Eが60名(38.0%)と最も高頻度に認められた。次いで自己抗体30名(19.0%), Le^a関連抗体21名(13.3%)とこれら3種類の抗体で全体の70.3%であった。これら以外に抗体を同定しえた26名は,

Rh系で6名(抗D 3名, 抗C 3名), Kidd系で5名(抗Jk^a 4名, 抗Jk^b 1名), 抗P₁が3名, 抗Di^aが3名, 抗Fy^bが2名, 抗Sが2名, 抗Mが2名, 抗Bg^aが1名, 抗Jr^aが1名などであった。また同定不能のものが21名見られた(Table 3)。年齢別に見てみると抗体陽性頻度は30歳代が最も高く(2.59%), 次いで40歳代, 20歳代, 60歳代であった。20歳代から60歳代までは2%を越える陽性率であった。10歳以下は男女とも11歳以上の年齢層に比較して有意に陽性率が低かった。また, 40歳代および50歳代で女性の陽性率が同じ年代の男性より有意に高かった。

考 察

過去10年間の当院における受血者の実数は10,458名(男性5,449名, 女性5,009名), 不規則抗体陽性頻度は197名(1.88%)であった。この頻度は過去のいくつかの施設の報告と大差はなかった。女性受血者の陽性頻度は2.28%で男性受血者の陽性頻度1.52%より有意に高かった。輸血歴, 妊娠歴を有しない患者群に比べて輸血歴や妊娠歴を有する患者群の抗体陽性率は約4倍も高かった。このことは輸血の際に輸血歴, 妊娠歴の問診の有用性を示すものであった。輸血歴, 妊娠歴を有しない患者群に見られた抗体はLe系と自己抗体が9割を占めていた。この二種類の抗体が溶血性副作用を来すか否かについては議論の分かれるところである。当院においては寒冷凝集素である抗Le^bは無視している。抗Le^aについては過去に溶血性副作用の報告⁷⁾があり無視できないと思われるが, 臨床的な意味は無いとする報告も見られる⁸⁾。したがって, 当院では間接抗グロブリン試験陽性の場合のみを有意として同定している。また自己抗体については本質的に適合血が得られないので, 積極的に適合血を得る努力はほとんど行っていない。臨床的には抗体の力価の推移の観察が免疫抑制治療における指標としての意味しかないと考えられる。当院で経験された52名の間接抗グロブリン試験陽性自己抗体保有患者での輸血において溶血性副作用の報告はなかった。我々が最も治療に難渋した自己免疫性溶血性貧血症例は男性で輸血歴を有する自己抗体6名のグループに含ま

れていた(Table 3)。この症例はオートアナライザー法陽性間接抗グロブリン試験法陰性であった⁹⁾。これに比較して輸血歴や妊娠歴を有する患者群ではRh系60名, Le系21名と自己抗体30名を合わせたよりも多くなっているのが特徴的であった。同定し得たそれ以外の抗体26名を含めると62.8%以上が同種免疫反応による抗体産生と考えられた。このことは年齢的に40歳代, 50歳代の女性の抗体陽性率が高いことから裏付けられた。とりわけわが国では免疫抗体における抗Eの頻度が高いことが特徴で, 今回の我々の調査でも複数抗体産生者を加えると抗Eは60例にも達し, 輸血歴や妊娠歴を有する患者群で同定できた抗体のうち自己抗体を除くと50%を越えていた。わが国のE陽性頻度は丁度50%とされている。したがって今回免疫歴が明らかな患者群4,075名の25%は確率的に少なくとも1回はE陰性の患者にE陽性血による色疫がなされたことになる。したがって, E陰性患者での抗E抗体産生頻度は60/1,019(5.89%)となり, 過去の我々の報告した約5%という推計とおおよそ一致した¹⁰⁾。さらにその内訳を見ると妊娠歴を有する患者の抗体産生頻度は2.96%, また輸血歴を有する患者の抗体産生頻度は7.57%となり有意差がみられた。今回の調査で問診による過去の輸血歴, 妊娠歴の確認の重要性が改めて認識された。自己抗体やLe系抗体の溶血反応への関与が少ないとすればこの意味は更に大きなものとなり, 輸血におけるE抗原の重要性を再確認することができた。現在のようにE抗原を適合させずに輸血すれば5%前後の患者は抗Eを産生することになる¹¹⁾¹²⁾。輸血ゼロリスクの観点からすれば, 妊娠によって抗Eを産生するものについての予防は困難であるが, 免疫抗体の半数を占める抗E産生予防のため, E抗原を血液型検査に含め, Dと同様EについてもE陰性の場合にはE陰性血を適合させて輸血することを視野に入れる時代となってきたと考えるべきであろう。

ま と め

(1) 受血者の実数は10,458名で(男性5,449名, 女性5,009名)不規則抗体陽性率は1.88%であっ

た。

(2) 女性受血者の不規則抗体陽性率は2.28%で男性1.52%より有意に高かった。

(3) 免疫歴を有する患者群での不規則抗体陽性率は3.88%で免疫歴の有しない患者群 (0.80%) より4倍高率であった。

(4) 免疫歴を持つ患者群での免疫抗体の種類は、抗Eに関連したものが56%と大半を占めていた。

(5) 輸血歴、妊娠歴を有しない患者に見られる抗体は自己抗体、Le系抗体が90%を占めていた。

(6) これらの結果から、輸血前に問診で輸血歴や妊娠歴を確認することの重要性が示された。

(7) 免疫による抗体産生予防のためE抗原についても適合させることが望ましいと考えられた。

本論文の一部は第48回日本輸血学会九州支部会第58回例会 (1995年12月、熊本) において発表した。

文 献

- 1) Garretta, M., Gener, J., Muller, A., et al.: The groupamatic system for routine immunohaematology. *Transfusion*, 15: 422—431, 1975.
- 2) Garretta, M., Gener, J., de Jerphanion, I., et al.: Red cell antibody screening with the groupamatic system. I. Bromelin methylcellulose and saline techniques: Evaluation of five years' routine use. *Vox Sang.*, 37: 55—61, 1979.
- 3) Boral, L.I. and Henry, J.B.: The type and

screen: A safe alternative and supplement in selected surgical procedures. *Transfusion*, 17: 163—168, 1977.

- 4) 中田 弘, 清川博之, 高木 輝, 他: テクニコンオートアナライザーによる不規則抗体の検出について. *日輸血会誌*, 25(3.4): 136, 1977.
- 5) 中田 弘, 藤井フサ子, 金城和美, 他: オートアナライザーおよびFincin処理赤血球による赤血球抗体スクリーニングでは検出されず, 交差適合試験で検出された抗体の種類と頻度. *日輸血会誌*, 33(4): 467, 1987.
- 6) 中田 弘, 藤井フサ子, 金城和美ほか: 輸血後の赤血球抗体産生について. *日輸血会誌*, 36(1): 148—149, 1990.
- 7) 遠山 博: 輸血の副作用, 合併症. *輸血学* (改訂第2版), p. 361—369.
- 8) Oberman, H.A., Barnes, B.A. and Friedman, B. A.: The risk of abbreviating the major cross-match in urgent of massive transfusion. *Transfusion*, 18: 137—141, 1978.
- 9) 長藤宏司, 渋谷恒文, 柳田公彦, 他: Erythropoietinと瀉血を併用した鉄過剰症の治療. *臨床血液*, 32(7): 791—795, 1991.
- 10) 轟木元友, 中田 弘, 藤井フサ子, 他: 輸血後抗E抗体の出現率について. *日輸血会誌*, 31(第33回日本輸血学会総会抄録集): 72, 1985.
- 11) 稲葉頌一, 中田 弘, 松本高宏, 他: 抗E及び未同定の抗体による不適合輸血の1症例—反省と対策. *日輸血会誌*, 31(4): 364—365, 1985.
- 12) 木山茂美, 廣岡良隆, 上野道雄, 他: 抗RhEによる遅発性溶血性副作用により急性腎不全を来した1症例. *日輸血会誌*, 32(4): 427, 1986.