

# 奈良県立医科大学附属病院輸血部における過去 10 年間の 赤血球不規則性抗体の検出統計

奈良県立医科大学附属病院輸血部

西田幸世, 辻 令子, 秀能井正隆, 内田麻里  
前田美和, 石本盛治, 藤村吉博, 福井 弘

奈良県赤十字血液センター

内田和人, 山根敏子  
嶋 裕子, 中島克子, 市場邦通

## CUMULATIVE STATISTICS OF ANTI-RED BLOOD CELL IRREGULAR ANTIBODIES DETECTED AT NARA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL DURING THE PAST 10 YEARS

SACHIYO NISHIDA, REIKO TSUJI, MASATAKA HIDENOI, MARI UCHIDA  
MIWA MAEDA, SEIJI ISHIMOTO, YOSHIHIRO FUJIMURA and HIROMU FUKUI

*Blood Transfusion Service, Nara Medical University Hospital*

KAZUTO UCHIDA, TOSHIKO YAMANE

HIROKO SHIMA, KATSUKO NAKAJIMA and KUNIMICHI ICHIBA

*The Red Cross Blood Center of Nara Prefecture*

Received May 30, 1990

*Summary*: Anti-red blood cell (RBC) irregular antibody is a "hallmark" of antibodies which are produced by stimulating antigens "out-of-the-law" of Landsteiner. Experience has indicated that antibodies that are reactive only at temperatures below 37°C are clinically benign except for certain clinical conditions such as hypothermic cardiac surgery. During the past 10 years, we have screened a total of 29,408 blood samples and found that 557 cases (1.9%) have irregular antibodies to specific antigen on RBC that are reactive at either 37°C or below 37°C, or at both. Both the screening and identification tests for antibody detection were performed using a commercial kit (Ortho Co.) and by the methods of saline, bromelin, albumin, and Coombs. Prevalence of irregular antibody was in the following order; anti-Lewis 39.3%, anti-P<sub>1</sub> 31.8%, anti-E (with complex form) 12.8%, anti-D 2.5%, and others 13.6%.

Clinical course and laboratory findings of two rare cases having anti-Di<sup>a</sup> or anti-Jr<sup>a</sup> are also described on this specific occasion.

### Index Terms

red blood cell, irregular antibody, anti-Di<sup>a</sup>, anti-Jr<sup>a</sup>

## I 結 言

輸血を必要とする患者に対しては可及的に迅速かつ正確に適切な血液を選択する必要があるが、その為には前以て患者血清中の赤血球不規則性抗体の有無を把握し、その種類を同定しておく事は患者の予後を判定する上で最も重要な項目の一つである。

本院輸血部では、1980年4月1日より今日まで患者及び供血者について赤血球不規則性抗体の検索に当たってきたが、今回過去10年間の赤血球不規則性抗体の検出状況の統計を行うと共に、これらの臨床的意義について考察を加えた。また妊娠を契機として発生した稀な抗体、抗Jr<sup>a</sup>抗体及び抗Di<sup>a</sup>抗体の検出経験についての症例報告を合わせて行う。

## II 検 査 方 法

1) 赤血球不規則性抗体スクリーニング：Ortho社のSelectogen及びDi(a+)のpanel cellを用いた。

2) 赤血球不規則性抗体の同定：スクリーニング検査で陽性反応を示した検体については、Ortho社のResolve A及びGamma社のPanel Oneを用いて抗体同定を行った。

抗体スクリーニング検査及び同定検査共に、①食塩水法(室温、同定検査では4℃・18℃における検査判定も実施)、②プロメリン法(37℃、インキュベーション15分)、③アルブミン法(37℃、インキュベーション15分)、及び④Coombs法(室温)にて実施した。交差適合試験についても同様に上述の4法を用いて行った。

3) 赤血球特異抗原の検索：赤血球不規則性抗体をもつ患者については、ヒト及び動物由来の各種市販抗血清(Ortho社、Gamma社、Biotest社、国際試薬社等)で対応抗原の有無を確認した。一方、血球に何らかの抗体が感作されているような検体については、血球からの感作抗体の解離の為、ジクロロメタン、トリクロロトリフルオロエタンの混合有機溶媒であるDT解離液(Ortho社)や20%クロロキン液(クロロキン-2-リン酸20g, 0.1M-PBS100ml. pH5.0)を用いて処理した後<sup>1)</sup>、解離液中の抗体の型特異性の検査を実施した。

## III 成 績

### 1. 赤血球不規則性抗体の検出率

1980年4月1日より1990年3月31日までの10年間に本院輸血部での総検体数は29,408例で、赤血球不規則性抗体陽性例は557例であった。年度別の抗体の検出例とその内訳をTable 1に示す。検出した不規則性抗

体の比率は抗Lewis抗体が全体の39.3% (219例/557例)を占め、うち、溶血性副作用があるとされる抗Le<sup>a</sup>抗体が全体の19.7% (110例/557例)を占めていた。次いで検出率の高かったのは抗P<sub>1</sub>抗体で31.8% (177例/557例)であった。抗Rh系抗体は全体の16.5% (92例/557例)で、うち抗D抗体は2.5% (14例/557例)、抗E抗体は12.8% (71例/557例) (単独10.8%、抗(E+c)抗体2.0%)であった。

### 2. 種々の抗体検索方法とその検出率の関係

検出した不規則性抗体の検査方法とその検出状況はTable 2の如く抗Lewis抗体については、生食法、プロメリン法では陽性に反応せずCoombs法でしか検出されない症例(抗Le<sup>a</sup>抗体:18.1%、抗Le<sup>b</sup>抗体:2.5%)が存在し、交差適合試験を実施するに当たってCoombs法の重要性が示唆された。抗P<sub>1</sub>抗体は、Table 2の如く94%が生食法で反応した。更にプロメリン法との併用によりその反応態度がより明確になり判定し易くなった症例もうち2.2%見られた。4℃、18℃の生食法及びプロメリン法の室温(直後判定)で反応する抗P<sub>1</sub>抗体については、低体温下での輸血(心臓外科の手術時等)を必要とする際に、交差適合試験の方法に注意を要した。抗Rh式の抗体(特に抗Dと抗E)については、プロメリン法とCoombs法の併用により完全に検出可能であった。

3. 妊娠を契機として発生したと思われる稀有抗体；抗Jr<sup>a</sup>抗体及び抗Di<sup>a</sup>抗体の自験二症例

①抗Jr<sup>a</sup>抗体：30才(T.T.)、妊娠19週の女性。既往歴では29才時に妊娠歴1回、輸血歴なし。血液型：A型、CcDEe、Le(a-b+)、MNS<sub>s</sub>、P<sub>1</sub>(+)、Jk(a+b+)、Fy(a+b-)、Xg(a+)。今回、第2回目の妊娠19週時に抗体スクリーニング検査でCoombs法陽性を示した。次に、Ortho社、Gamma社の各panel cellと、同定試験を行った所、生食法、プロメリン法、アルブミン法では陰性で、Coombs法でのみ自己血球を除くすべてのpanel cellと陽性(全て同じ強度の凝集反応)の反応を呈した。抗グロブリン血清は、多特異及び抗IgG血清にて陽性であった。以上のことより、この抗体は高頻度抗原に対する抗体と推測された。その為、高頻度抗原に対する抗体のなかでも比較的検出されることの多い抗Jr<sup>a</sup>抗体を疑い、Jr(a-)血球との反応を奈良県赤十字血液センターにて施行した。その結果、Jr(a-)血球との反応にのみ陰性を示し、また患者血球もJr(a-)であった。従って、患者血清中の抗体は抗Jr<sup>a</sup>抗体と判明した。

②抗Di<sup>a</sup>抗体：59才(S.K.)の女性。既往歴では25

Table 1. Detection of irregular antibodies

Antibodies		1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	Number	Frequency	
Le 219	anti-Le <sup>a</sup>	1	9	10	5	10	7	12	18	19	19	110	19.7%	
	Le <sup>b</sup>	6	9	4	4	5	1	4	13	16	18	80	14.4%	
	Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup>	1	2	2	1	2	2	2	5	5	7	29	5.2%	
													(39.3%)	
P 177	anti-P <sub>1</sub>	5	33	12	15	12	8	12	23	26	31	177	31.8%	
													(31.8%)	
Rh 92	anti-D	1	2		3		2	3	1		2	14	2.5%	
	C			2				1			2	5	0.9%	
	c							1	1			2	0.3%	
	E	2	4	2	2	6	1	5	8	15	15	60	10.8%	
	E+c				1	1		2		2	5	11	2.0%	
													(16.5%)	
Others 69	anti-M			1	1		4	1	1	2		10	1.8%	
	N						1					1	0.2%	
	Xg <sup>a</sup>				1						3	4	0.7%	
	Fy <sup>b</sup>						1	1			1	4	0.7%	
	Jk <sup>a</sup>								1			1	0.2%	
	Jr <sup>a</sup>									2		2	0.3%	
	Di <sup>a</sup>								1	1	1	3	0.5%	
	S								1			1	0.2%	
	Le <sup>a</sup> +P <sub>1</sub>				1		1					4	6	1.1%
	Le <sup>b</sup> +P <sub>1</sub>		2		1	1		1			2	3	10	1.8%
	Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +P <sub>1</sub>					1					1		2	0.3%
	Le <sup>a</sup> +D	1											1	0.2%
	E+c+Le <sup>a</sup>					1							1	0.2%
	E+P <sub>1</sub>								1	2		1	4	0.7%
	E+M									1			1	0.2%
e+Di <sup>a</sup>											1	1	0.2%	
H,I,HI	2	1		5	1		2	2	2	2	2	17	3.1%	
													(12.4%)	
Detected number		19	62	33	40	40	28	48	79	93	115	557	(100%)	
Autoantibodies			2					2	1	3	12	20		
Undetected number		12	46	11	6	9	9	16	18	33	26	186		
Total screening number		1729	2334	2348	2550	2843	3412	3545	3495	3535	3617	29408		

Table 2. Frequency of detected antibodies

M e t h o d	Saline	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	Bromelin	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+
	Albumin	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+
	Coombs	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-
F r e q u e n c y	anti-Le <sup>a</sup> (%)	44.9	14.8	7.4	2.7	6.0	0.7	18.1	3.4	0	2.0	0
	Le <sup>b</sup>	30.6	5.8	32.2	16.5	4.0	0	2.5	2.5	0	5.9	0
	P <sub>1</sub>	18.5	5.5	40.5	21.0	8.5	0	0.5	0.5	0	5.0	0
	D	7.7	0	0	0	0	0	15.4	30.7	38.5	7.7	0
	E	38.2	1.3	1.3	0	3.9	0	18.4	10.5	22.4	1.3	2.7

才時と26才時に妊娠歴2回、輸血歴なし。血液型：O型、CcDEe, Le(a-b+), NNss, P<sub>1</sub>(-), Jk(a+b+), Fy(a-b+), Xg(a+), Di(a-)。今回、胆のう結石の手術目的の為入院。術前検査の赤血球抗体スクリーニングで Selectogen, 同定用 Resolve A 共にすべての panel cell にて生食法, プロメリン法, アルブミン法, Coombs 法各試験は陰性結果を示した。しかし、Di(a+)血球との反応においてのみ、Coombs 法で陽性結果を示したので抗 Di<sup>a</sup> 抗体を疑い、更に7種類の Di(a+)の血球と反応させたところ、多特異及び抗 IgG の抗グロブリン血清ですべてに陽性反応を示した。Di(a+)血球での吸着解離試験でもその解離溶液中に抗 Di<sup>a</sup> 抗体の証明をした。

#### IV 考 察

過去10年間に不規則性抗体スクリーニングを施行して29,408例中557例に抗体が検出同定され、その内訳は抗 Lewis 抗体 39.3%, 抗 P<sub>1</sub> 抗体 31.8%, 抗 Rh 系抗体 16.5%と、これら3種の抗体が全体の87.6%を占めていた。抗 Lewis 抗体は、そのほとんどが食塩水法で凝集を起こす IgM の自然抗体で胎盤を通過せず、また、胎児や新生児ではまだ、抗原が発現していないことより、新生児溶血性疾患の原因にはならない。しかし、補体結合性の抗体であり、特に、抗 Le<sup>a</sup> 抗体は溶血性副作用を起こすので、十分な注意が必要である。Mollison<sup>9)</sup>等は、抗 Le<sup>a</sup> 抗体をもっている患者3人にO型、Le(a+b-)血を輸血した症例で調べた結果、Coombs 法で32倍の抗体価を持つ患者の場合、輸注血球の100%が30分で破壊され尿尿を認め、Coombs 法で8倍の抗体価を持つ患者は輸注血球の80%が3分以内に、また Coombs 法で1倍の抗体価の患者の場合でも65%の赤血球が6分間で循環から消失していたと報告している。自験例では Coombs 法でのみ反応したものは18.1%あり、又、生食法、プロメリン法では弱い凝集を認めるが、Coombs 法ではより明瞭な凝集反応を示した症例も29.5%見うけられた。本院輸血部では日常勤務時間内で実施する交差適合試験においては、常時 Coombs 法まで行っている為、微弱凝集反応を看過する事は殆ど無いものと思われるが、夜間制限された時間と試薬を用いて行う交差適合試験に関してはこの問題点が残されていると言える。従って、輸血の必要が予測される全ての患者については、日常勤務時間内に赤血球不規則性抗体スクリーニングを徹底して実施する事が不適合輸血の危険性を極力少なくするうえで重要と思われる。

抗 Rh 系の抗体については、特にD抗原の検査の普及により周産期において抗D抗体による新生児溶血性貧血

の副作用が発現することは日常臨床上比較的少なくなってきたが、Eに関する検索は殆ど無視された状態で輸血が行われてきている。妊婦が抗E抗体を有し胎児がE抗原陽性であるならば、当然“抗D-D”の場合と同様、新生児溶血性貧血の要因となり得るので今後特に妊娠可能年齢の女性に対するE抗原の検索の重要性をあらためて強調したい。遠山<sup>9)</sup>等の報告でも842例の不規則性同種抗体のうち、抗Dの71例に比べ、抗Eが204例、抗(E+c)は41例とはるかに高い検出率を示している。本院の自験例においても抗D抗体の14例に比べて、抗E抗体は単独、複合(抗E+抗c)を併せて71例と抗Eの検出率が圧倒的に高かった。

輸血<sup>9)</sup>、妊娠<sup>9)</sup>等の免疫感作により産生される抗体の一つである抗 Di<sup>a</sup> 抗体は、Di(a+)とはプロメリン等の酵素法では活性が無くなり Coombs 法で反応するのが特徴である。自験例では妊娠を契機に産生されたと推測され、抗 IgG グロブリン血清でのみ凝集を起こしたので IgG に属する抗体であると考えられる。しかし、抗 Di<sup>a</sup> 抗体の日本人適合率は約90%と高いので適合血液の供給という面からは問題点は少ないように思われる。

Jr 型は1970年に Stroup<sup>6)</sup>らによって発見された高頻度抗原で、Jr(a-)型は劣性の Jr 遺伝子のホモ接合体であり数万人に1人の割合で存在すると言われている。抗 Jr<sup>a</sup> 抗体は、従来妊娠歴のある女性に多く検出されている<sup>7)</sup>ことから、その大部分は妊娠によって産生されるものと考えられるが、一般には新生児溶血性疾患<sup>8)</sup>の原因にならないとされている。浮田<sup>9)</sup>らは、妊娠中に抗体価が1:8から1:128に上昇し、分娩時の臍帯血球の検査では抗 Jr<sup>a</sup> 抗体によって感作され直接 Coombs 試験陽性であっても、新生児は交換輸血も行わず何の異常も無く経過した1例を報告している。一方、中嶋<sup>9)</sup>や Toy<sup>10)</sup>らは抗体価が1:64の抗 Jr<sup>a</sup> 抗体でも新生児溶血性疾患の発現した症例を報告している。以上より、抗 Jr<sup>a</sup> 抗体は IgG 分画に属する抗体ではあるが、その抗体価だけでは新生児への影響は測り得ないものと考えられる。抗体の反応態度は、抗 Di<sup>a</sup> 抗体と同様、Coombs 法では強く反応するがプロメリン法では凝集を起こさない。自験例では緊急時に備え、適合率0.03%という事で他府県の赤十字血液センターの協力を得て供給された凍結赤血球を前以て準備したが分娩もその後の経過も良好で、新生児の直接 Coombs 試験も陰性で輸血を要する事態には至らなかった。

1989年ニューオリンズで開催された AABB (American association of Blood Banks) 第42回 Annual Meeting で提示されたデータをもとに作成された

ORTHO ANTIBODY INDEX CHART (Table 3)<sup>12)</sup>によると数種の抗体(抗M, 抗N, 抗P<sub>1</sub>, 抗Lu)を除いて殆ど全ての不規則性抗体は Coombs 法で検出可能であり, 今回我々の成績とも照合して抗体同定における Coombs法の重要性をここでさらに強調したい. また, 酵素処理血球を使つての検査は, 抗体の種類によりそのエピトープとの反応性が増強あるいは減弱することが予測でき, 近似した特性を有する抗体の分離同定に重要な知見を与えることも多いとされている<sup>11)</sup>. 輸血副作用に関しては殆ど全ての抗体がその潜在的可能性をもっている以上, 我々は輸血を必要とする患者について与め十分に抗体を検索し, 輸血時には安全かつ早急に適合血を供給出来るよう努めるべきである.

以上, 過去10年間にわたり本院輸血部で経験した種々の症例より, 特に輸血歴・妊娠歴のある患者の赤血球不規則性抗体スクリーニングの完全実施と, これにより把握された抗体の同定を行うことは, 患者の予後判定に極

めて重要であることを示した.

## VI 結 語

1) 奈良県立医科大学附属病院輸血部における過去10年間(1980年4月1日より1990年3月31日)の不規則性抗体の検出率は, 総検体数29,408例について1.90%(557例)であった. その内訳は, 抗Lewis抗体が39.3%と一番多く, 次いで, 抗P<sub>1</sub>抗体の31.8%であり, 3番目に抗Rh系抗体16.5%と, これら3種の抗体が全体の87.6%を占めていた.

2) 抗Rh系抗体16.5%のうち特に新生児溶血性貧血の原因になり得る抗D抗体は2.5%, これに対し抗E抗体は12.8%に見られ, 今後妊娠可能な女性におけるE抗原の検索の重要性が示唆された.

3) 妊娠あるいは輸血を契機として発症した稀な抗体である抗Di<sup>a</sup>抗体と抗Jr<sup>a</sup>抗体の各々1症例の報告を行った.

Table 3. Antibody index chart (Ortho)

Blood Group System	Antibody	Common Reaction Mode			Transfusion Reaction	HDN	Reactivity With Enzyme Treated RBC	%Blood Compatibility WhitesBlacks	
		RT	37C	AHG					
Rh-hr	D				Probable	Common	Increased	15	
	C				Probable	May	Increased	30	
	E				Probable	May	Increased	70	
	c				Probable	Common	Increased	20	
	e				Probable	May	Increased	3	
	f				Probable	May	Increased	33	
	C <sup>w</sup>				Probable	May	Increased	98	
	V				Probable	No reports	Increased	100	82
Kell	K				Probable	May	Same	90	97
	k				Probable	May	Same	0.2	<0.1
	Kp <sup>a</sup>				Probable	May	Same	98	>99
	Kp <sup>b</sup>				Probable	May	Same	<0.1	<0.1
	Js <sup>a</sup>				Probable	May	Same	>99	80
	Js <sup>b</sup>				Probable	May	Same	0	<0.1
Duffy	Fy <sup>a</sup>				Probable	May	Decreased	33	89
	Fy <sup>b</sup>				Probable	May	Decreased	20	77
Kidd	Jk <sup>a</sup>				Probable	May	Increased	25	9
	Jk <sup>b</sup>				Probable	May	Increased	25	57
Lewis	Le <sup>a</sup>				May	Not usually	Increased	78	82
	Le <sup>b</sup>				Unlikely	Not usually	Increased	28	40
MNS	S				Probable	May	Variable	45	69
	s				Probable	May	Variable	11	3
	M				Unlikely	Not usually	Decreased	22	30
	N				Unlikely	Not usually	Decreased	28	26
	U				Probable	May	Same	0	<1
P	P <sub>1</sub>				Unlikely	Not usually	Increased	21	5
	P				Probable	No reports	Increased	<0.1	
	P+P <sub>1</sub> +P <sup>k</sup>				Probable	May	Increased	<0.1	
Lutheran	Lu <sup>3</sup>				Unlikely	Not usually	Variable	92	
	Lb <sup>b</sup>				Probable	May	Variable	<1.0	

## 文 献

- 1) **Edwards, J. M., Moulds, J. J. and Judd, W. J.** : Chloroquine dissociation of antigen-antibody complexes. *Transfusion* **22** : 59-61, 1982.
- 2) **Mollison, P. L. and Cutbush, M.** : The use of isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility in vivo. *Lancet* **268** : 1290~1295, 1955.
- 3) 遠山 博 : 輸血副作用, 合併症. 輸血学 (遠山博他). 中外医学社, p 357~358, 1989.
- 4) 山口英夫, 松本剛志, 大久保康人, 富田忠夫, 田中正好 : 輸血によって産生したと考えられる抗 Di<sup>a</sup> の 1 例について. 第 23 回日本輸血学会演説抄録. p3~4, 1973.
- 5) 中嶋八良 : 日本人経産婦に認められた抗 Di<sup>a</sup> の 2 例. 血液型と輸血 (新版日本血液学全書 10). 丸善, p 60~61, 1977.
- 6) **Stroup, M. and Maclroy, M.** : Jr-five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Caucasian population. *Proc. 23rd Ann. Meet. AABB, San Francisco*, p 86, 1970.
- 7) 大久保康人 : 日本人のまれな血液型の表現型. Fy (a-), Di (b-), Jr (a-) について. *血液事業* **1** : 279~284, 1978.
- 8) 浮田昌彦, 山口英夫, 大久保康人 : 親子 2 世代にわたり Jr (a-) 血液型が出現した 1 家系と抗 Jr<sup>a</sup> 抗体の胎児への影響. *産婦人科治療* **40** : 125~127, 1980.
- 9) 中嶋八良, 伊藤圭一, 中村 晃 : 日本人における Jr<sup>a</sup> 抗原と抗体—抗 Jr<sup>a</sup> の 1 例と Jr<sup>a</sup> 抗原の頻度. *日輸血誌*. **26** : 182, 1980.
- 10) **Toy, P., Reid, M., Lewis, T., Ellisor, S. and Avoy, D. R.** : Does anti-Jr<sup>a</sup> cause hemolytic disease of the newborn?. *Vox Sang.* **41** : 40~44, 1981.
- 11) **Mollison, P. L.** : *Blood transfusion clinical medicine*. 6ed, Blackwell scientific publications, 1979.
- 12) **AABB 42nd Annual Meeting**, New Orleans, Louisiana, 1989.