

輸血のための血液型検査の基礎

1. 輸血療法の目的と基本的な考え方について説明せよ。

輸血は、血液成分の減少や機能低下があるときに、その成分を補充することにより症状の改善を図ることを目的として行う。

輸血は他人の組織の一部である血液を輸血することとなるので、臓器移植のひとつである。輸血には溶血性輸血副作用などのリスクがあること、血液成分の減少、機能低下をもたらした原因疾患を治療するものではないことから最終手段であり、鉄剤投与によって改善する鉄欠乏性貧血など輸血に替わる治療法があれば他の治療法を優先させるべきであり、輸血を行うとしても、輸血量は効果が得られる必要最低限にとどめる必要がある。

また、輸血の副作用は時に重篤な状態を引き起こすことがあるので、実施前に患者に副作用の説明を行い、インフォームドコンセントを得ておく必要がある。

(324文字)

2. 不規則抗体について、説明せよ。

不規則抗体とは、赤血球血液型抗原に対する同種抗体で、抗A、抗B抗体以外の抗体をいう。不規則抗体には、輸血、妊娠、移植などの免疫反応によって産生される免疫抗体と、同種抗原免疫を経験していない人が保有する自然抗体がある。

不規則抗体は遅発性溶血反応や新生児溶血性疾患を引き起こすといった臨床的意義がある。遅発性溶血反応では血管外溶血により黄疸などを発生させるため、不規則抗体陽性患者への輸血では、不規則抗体対応抗原の陰性血液を輸血する必要がある。新生児溶血性疾患では、Rh(−)女性がRh(+)児を妊娠し、抗RhのIgG抗体が胎盤を通過して胎児血球を溶血させることによって引き起こされるため、妊婦については輸血に関係なく不規則抗体の有無を調べておくことが望ましい。

(329文字)

3. 交差適合試験の目的と限界について説明せよ。

輸血は同型血を輸血するのが原則であるが、全ての血液型を一致させるのは不可能である。不規則抗体スクリーニングで陰性であっても、抗体スクリーニング検査に用いた血球に反応する抗体がないというだけで、そのほかの不規則抗体の存在は否定できないのである。

そこで、臨床的に意義のある不適合があるかどうかを調べるために交差適合試験を行う。すなわち、交差適合試験は輸血にあたり免疫性の溶血性副作用を防止することを目的としている。そのため、その輸血製剤と受血者で、

1. ABO血液型の不適合があるかどうか
2. 37℃で反応する臨床的意義のある不規則抗体があるかどうか

を判定するための検査を行う。

交差適合試験は有用な検査であるが、そもそも検査の操作誤りは防止できないし、規則抗体が存在しないRhD不適合は検出できず、検出限界値以下の抗体や抗白血球抗体、抗血小板抗体、血漿蛋白に対する抗体も検出できない、といった限界がある。

(398文字)

4. ABO型不適合輸血とはどういうことか説明せよ。

ABO型不適合輸血とは、ABO型について免疫反応を引き起こす血液型血液を輸血してしまうことをいう。

赤血球の表面にある主要な抗原にはAとBがあり、血清中には抗A抗体と抗B抗体がある。そして赤血球表面に抗原AがあるA型の人の血清には抗B抗体があり、B型の人の血清には抗A抗体が、O型の人の血清には抗A抗体、抗B抗体があり、AB型の人の血清には抗A抗体も抗B抗体もない、ということが規則的に成り立っている。

抗原Aと抗A抗体、抗原Bと抗B抗体は免疫反応を起こすため、抗原Aを持つ患者に抗A抗体を輸血したり、抗A抗体を持つ患者に抗原Aを輸血してはならない(抗原Bと抗B抗体についても同様)。しかし、何らかの理由により、例えばA型患者にAB型血球を輸血(この場合、患者の持つ抗B抗体が、供血血球の抗原Bに反応)するなど、異型の血液を輸血してしまうのが、ABO型不適合輸血である。

したがって、血液型不明の患者にO型血球やAB型血漿を輸血する場合は、同型血かどうかという観点では異型であっても、ABO型不適合における異型にはあたらない。

(460文字)

AB抗原(糖鎖)はH抗原が基本でO型。A抗原はアセチルガラクトサミン、B抗原はガラクトースが付いている。

5. 血液型検査と交差適合試験で、採血を別々のタイミングで行った方が良いのはなぜか、説明せよ。

検査検体の取り違いリスクを軽減させることができるから。

ABO型不適合輸血は重篤な副作用を及ぼすため、完全に回避しなければならないが、仮に患者取り違いにより本来の検体でない検体が提供されて、血液型検査で本来の検査結果とは異なる結果が出ていても、同じ検体では交差適合試験によってその誤りに気づくことができない。血液型検査と交差適合試験で別々の検体が採取されていれば、もしどちらかの検体で取り違いが起こっても、結果が不整合となり異変に気づく可能性を高めることができる。

(231文字)

6. D抗原について説明せよ

D抗原は、赤血球表面に発現するRh抗原の一種であり、蛋白抗原である。免疫原性が強く、産生された抗DはIgGタイプの抗体であり、遅発性溶血性輸血副作用を起こしたり、胎盤を通過し、新生児溶血性疾患を引き起こす可能性が高い。日本人のD抗原陽性者の頻度は99.5%である。D抗原の変異型として、**weakD**、**partialD** などがあるが、**weakD** は陽性者のD抗原と質的な差はないものの、抗原量が少なく抗D試薬での判定は陰性となり、D陰性確認試験で陽性となる。一方、**partialD** は、D抗原のエピトープの一部が欠損しており、モノクローナル抗Dと陰性～弱陽性の結果を示す。**weakD** も **partialD** も、受血者としてはD陰性、供血者としてはD陽性として取り扱う必要がある。

(292文字)

7. 亜型とは何か

ABO血液型の判定は、赤血球膜上のA、B、H抗原の有無と血清中の抗A、抗Bの有無によって行われる。亜型とは、赤血球膜上の抗原が存在しているが、その量が通常の抗原と比べて少ないため、対応する抗体との反応が弱くなったり、反応しない血液型である。日本人ではBm型が一番多い。

A抗原量判定のための抗A1レクチン（ヒマラヤフジマメ）と、H抗原量判定のための抗Hレクチン（ハリエニシダ）を用いた解析が重要である。

(200文字)

8. cisAB型とAB型の相違について説明せよ

O遺伝子はA遺伝子とB遺伝子に対し劣性であるため、通常O型とAB型で親子となることは無いが、これが成り立つのがcisAB型である。

以下、子がAB型の場合を例にとって述べる。

ABO血液型の抗原決定基は第9染色体の長腕にあるABO遺伝子座の3つの対立遺伝子(A,B,O)により決定されており、子がAB型であれば遺伝子型はABであることから、その親は2人合わせてA遺伝子とB遺伝子を持ち、かつ、一方にA遺伝子を持ち、もう一方にB遺伝子がなければならない。例えば親がA型とB型で遺伝子型がAOとBOであった場合、子の遺伝子型はAB、AO、OB、OOとなり、表現型はAB、A、B、Oのいずれも可能で、親A、Bと子ABは成り立つ。

一方、O型とAB型の親子関係についてはどうか。たとえば親がO型とAB型のとき、その遺伝子型はOOとABであり、子のとりうる遺伝子型は、OA、OB、OA、OBで、表現型はA、Bのみとなる。したがって、通常ではO型の親とAB型の子は成り立たないが、これが

成り立つのが cisAB 型である。

cisAB 型は、置換によって同じ染色体に A 遺伝子と B 遺伝子が共存している状態であり、そのため抗原量としてはどちらも少なくなり、抗 A、抗 B との反応開始時間が通常の AB 型よりも遅い。また、日本人の cisAB 型は徳島県に多いという地域集積性があるが、通常の AB 型に地域集積性はない。

(588文字)

9. 新生児溶血性疾患の機序を説明せよ

新生児溶血性疾患とは、新生児が溶血による貧血と黄疸を起すものである。その原因として多い血液型不適合妊娠について、機序を述べる。

1. 胎児は父親から遺伝した母親には無い血液型抗原を持っているため、胎児—母体間出血があると、母親にとって輸血となり、母親が赤血球抗体を獲得する。
2. 獲得した抗体のうち、I g G 型抗体が胎盤を通過して胎児に移行し、赤血球抗原と結合する。
3. 抗体の結合した赤血球がマクロファージにより破壊される
4. 溶血が強いと貧血となるが、ビリルビンは母体の肝臓により処理される
5. 出生により、児は自らの肝臓でビリルビンを処理しなければならないが、ビリルビン抱合能が十分でないため、黄疸となる

(298文字)

10. 輸血後GVHDの発症機序と、免疫不全のない患者で発症する原因について述べよ。

輸血後GVHDは、輸血によって受血者体内に入った供血者由来のリンパ球が、受血者の免疫機能の低下により排除されずに残存し、受血者のHLA抗原を認識して増殖し、受血者の骨髄、体組織を攻撃することによって発症する。受血者に免疫不全が無くても、新鮮な血液の輸血によって増殖能力の高いリンパ球が体内に入った場合や、供血者がHLAホモ接合体、受血者がHLAヘテロ接合体でHLA一方向適合があると、供血者リンパ球を排除しきれず輸血後GVHDが発症する。

(219文字)

11. まれな血液型血液の取り扱いについて述べよ。

血液型不適合輸血は重篤な副作用を及ぼす危険性があるため、適合した血液を輸血しなければならない。しかし、表現型の出現頻度が1%以下のまれな血液型では、同じ血液型の供血者を探すことが難しい。

そこで、献血でまれな血液型が見つかった場合には、その血液に凍結防止剤を入れ、 -80°C 以下で10年間保存することとしている。また、まれな血液型は同一家族内で高率に見つかるので、家系調査も行うことがある。

(193文字)

1.2. 血液製剤の種類とその目的を述べよ。

いずれの血液製剤も、補充的に用い、他に有効な治療法がある場合にはそちらを優先しなければならないし、栄養補給のために用いることは適切でないが、それぞれの使用目的は次のとおりである。

(1) 赤血球製剤：貧血を改善して、抹消循環系へ酸素を供給するために使用する。

(2~6 $^{\circ}\text{C}$ で保存し、28日以内に使用する)

(2) 血小板濃厚液：血小板不足による止血困難や、出血を起しやすい状態を改善するために使用する。(20~24 $^{\circ}\text{C}$ で保存し、4日以内に使用する)

(3) 新鮮凍結血漿：複数の凝固因子の不足による出血傾向を改善するために使用する。(−20 $^{\circ}\text{C}$ で保存し、1年以内に使用する)

(4) アルブミン製剤：血漿浸透圧の維持、難治性腹水の治療のために使用する。

(314文字)

1.3. 小児の血液型検査について、成人と異なるところを説明せよ

生後間もない児の場合は、体が小さく循環血液量も少ないため、検査のために採血できる量も極めて限られている。また、成人と比べて抗原、抗体の産生能も未だ未発達であるという特性がある。そのため生後4か月未満の子の交差適合試験は、母子のABO型が同じか、子がO型か母親がAB型の場合は、母親の血液で代用可能としている。主試験が陽性のときは、母親由来の不規則抗体の可能性を考える。なぜなら、子が不規則抗体を産生することは稀だからである。

(212文字)

1.4. カラム凝集法の原理と特徴

カラム凝集法は、赤血球の凝集反応とデキストランゲル又はガラスビーズによるフィルター効果を利用した比重勾配分離法である。

判定が容易で客観性に優れ、自動化が可能であるが、コストがかかり、フィブリン析出の影響を受けやすいといった特徴がある。

また、間接抗グロブリン試験を行う際には、エアーギャップを作成することが必要である。

15. 血管内溶血と血管外溶血

溶血性副作用は、受血者の血液中に存在する赤血球に対する抗体によって起こる。

このうち血管内溶血は、主にABO型不適合輸血により引き起こされ、急性である。ABO型不適合型輸血の場合、抗原と抗体が結合した免疫複合体が、血管内でMACにより破壊され、著しいヘモグロビン尿とヘモグロビン血漿となる。

血管外溶血は、主に不規則抗体によって引き起こされ、遅発性である。抗体によって感作された赤血球は血管外でマクロファージにより破壊される。輸血前の不規則抗体検査や交差適合試験の検出限界以下でも、二次応答により起こることがあるため、防止することが難しい。

(268文字)

輸血副作用表

		免 疫	非 免 疫
溶 血	即時	ABO不適合輸血 (血管内溶血、メジャーミスマッチ)	赤血球の機械的破壊
	遅発	赤血球抗体力価上昇 (抗Jk ^a 、抗Jk ^b 、抗E、抗c)	
非 溶 血	即時	アレルギー 輸血関連急性肺障害 (TRALI)	細菌汚染 輸血関連循環過負荷
	遅発	輸血後GVHD	輸血後感染症 (HIV,HBV,HCV,HEV) 鉄過剰症 (長期間の赤血球輸血 による臓器障害)

定義

1. 規則抗体：赤血球抗原に対する抗体で、ランドシュタイナーの法則により規則的に検出される抗A抗体、抗B抗体のこと
2. 不規則抗体：赤血球抗原に対する抗体で、規則抗体以外のもの
3. 免疫抗体：輸血、妊娠、移植などの際の、免疫反応によって産生される抗体
4. 自然抗体：明らかな免疫刺激のない人が保有する抗体
5. 完全抗体：抗原と反応して凝集塊や沈殿物をつくり出すことができる抗体
6. 不完全抗体：抗原と結合するが、凝集塊や沈殿物をつくらぬ抗体
7. 量的効果：不規則抗体が、抗原量の少ないヘテロ接合赤血球とは反応しないか弱く反応するが、抗原量の多いホモ接合赤血球とは強く反応すること。

Rh、Duffy、Kidd、MNSs

糖蛋白抗原

シアロ糖蛋白

8. 直接抗グロブリン試験：患者赤血球が不規則抗体に感作されているかどうか調べる検査。
9. 温式抗体：37℃近辺で赤血球との結合性が最も強くなる抗体
→ 自己免疫性溶血性貧血
10. 冷式抗体：0℃に近くなるに従い赤血球との結合性が強くなる抗体。汎凝集のため、通常の血液型判定は不可能となり、交差適合試験は不適合か判定保留となる。
→ 寒冷凝集素症、発作性寒冷ヘモグロビン尿症
11. 寒冷凝集素症：冷式自己抗体が低温下で赤血球と結合し、溶血や凝集を起す疾患。
12. 発作性寒冷ヘモグロビン尿症
寒冷暴露後に血管内容血が反復して起こり、ヘモグロビン尿、発熱などを生じる疾患。
13. 薬剤吸着型の自己免疫性溶血性貧血
赤血球膜に強く結合する薬剤に対して抗体が産生されて結合し、マクロファージによって

赤血球が破壊されることによる貧血。

14. メジャーミスマッチ: 供血者の血球 と 患者抗体 の不適合で、血管内容血の原因となる。

15. 輸血三原則・・・補充療法、目標設定、結果記録

16. 輸血を選択すべき状況・・・1. 自力で血液を作れない

2. 輸血しないと間に合わない

(1) 赤血球の補充による全身への酸素供給

(2) 止血

17. 赤血球濃厚液・・・供血者から採血された血液を遠心して、赤血球と血漿に分離し、赤血球に保存液を加えたもの

18. 蛋白分解酵素で分解される・・・Duffy、MNSs、Xg

その他の論点

O型赤血球を用いる理由

O血球には抗原Aも抗原Bもないので、ABO判定の陰性対照のため。と、他の不規則抗体が存在しているか、を判定するため。

予期せぬ反応があった場合の対応

異常反応の内容を報告し、検査をやり直す。

輸血中の場合は直ちに輸血を中止し、輸液に切り替える。

Diego

糖蛋白

Diaは蒙古系民族に特有で日本人の10%

溶血や新生児溶血の原因

Duffy

糖蛋白

パパインなどによって失活する

Fy(a-b)は三日熱マラリアに抵抗ある

溶血や新生児溶血の原因



- **Kidd**
 - 糖蛋白
 - パパインなどによって高まる
 - 遅延型の溶血や、軽度の新生児溶血

- **Lewis**
 - 生まれてから変化する

- **I**
 - 生まれてから変化する

- 間接抗グロブリン試験の目的と原理
 - 血漿中に浮遊している抗体や補体の有無を検出するために行う。
 - Duffy(Fy)、Kidd(Jk)、Diego(Di) は間接抗グロブリン試験でしか検出できない。
 - D陰性確認試験、不規則抗体スクリーニング試験、交差適合試験は、間接抗グロブリン試験を用いる。反応増強剤として、PEG, LISSを使用する。

- 直接抗グロブリン試験の目的と原理
 - 患者赤血球に結合した抗体があるか調べる。
 - AIHA、HDFN、薬剤起因性溶血性貧血の可能性があるか調べるため。

- 交差適合試験の結果解釈
 - 凝集反応や溶血反応があると陽性。
 - 臨床的意義のある不規則抗体によって主試験が不適合だと輸血不可。

- 消去法の原理と抗体の絞込み方法
 - 陰性となった抗原の可能性を否定していく。
 - 量的効果のある Rh、Duffy、Kidd、MNSs、はホモのみ×。ヘテロは／で残す。
 - 間接抗グロブリンの結果陽性の Diego は残す。

- 輸血後の重症アレルギーについて
 - 早ければ数分で重篤なアナフィラキシー反応を起こすことがある。
 - IgA 欠損患者では、洗浄赤血球製剤などで対応する。

参考文献

「最新臨床検査学講座 免疫検査学」窪田哲郎他編集、医歯薬出版株式会社、2021

「輸血学テキスト」大坂顕通編著、中外医学社、2013