

厚生労働省研究班(田崎班):抗白血球抗体報告書

作成日:平成26年4月25日

作成者:日本赤十字社中央血液研究所
中島文明

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためガイドラ
ン策定に関する研究(H24・医薬・一般・005)」

献血ドナーの抗白血球抗体保有率と抗体の特徴、その輸血による臨床的影響評価
輸血副作用、特に呼吸困難と製剤中の抗白血球抗体の関連

対象検体

非溶血性輸血副作用(TRALI)に関連しない女性献血者由来の輸血製剤 282 検体

東京慈恵会医科大学付属病院 148 検体

東邦大学医療センター大森病院 134 検体

対象抗原

HLA クラス II、HLA クラス III、HNA-1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3b

試験方法

スクリーニング試験	HLA、HNA 抗体	LABScreen Multi(One Lambda 社製)
確認試験	HLA 抗体	LABScreen Single Antigen(One Lambda 社製)
	HNA 抗体	FCM 間接蛍光抗体法(自家製)
		HNA 発現細胞 ICFA 法(自家製)
DNA タイピング	HLA 遺伝子	LABTypeSSO(One Lambda 社製)

測定方法

LABScreen Multi	ルミネックス蛍光ビーズ法
LABScreen Single Antigen	ルミネックス蛍光ビーズ法
HNA 発現細胞 ICFA 法	ルミネックス蛍光ビーズ法
FCM 間接蛍光抗体法	フローサイトメトリー
LABTypeSSO	ルミネックス蛍光ビーズ法

判定基準

対象	スクリーニング試験 (LABScreen Multi) 確認条件	確認試験																		
HLA抗体	HLAクラスI NBG ratio 3.1 HLAクラスII NBG ratio 4.5	LABScreen Single Antigen BNV $\geq 3,000$ → 陽性																		
HNA抗体	HNA-1 NBG ratio 10.0 左記いずれかの反応パターン	FCM間接蛍光抗体法 複数陰性血清の蛍光値 (Mode) $\geq 3SD$ → 陽性 HNA発現細胞ICFA法 Index値 (Median) ≥ 2.0 → 陽性																		
	HNA-2a NBG ratio 30.0																			
	HNA-3a NBG ratio 7.9																			
	HNA-3b NBG ratio 60.9																			
	<table border="1"> <tr> <td>a</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> </table>	a	+	-	-	-	+	b	-	+	+	-	-	c	-	-	+	+	+	
a	+	-	-	-	+															
b	-	+	+	-	-															
c	-	-	+	+	+															
DNA タイピング	HLA Fusion 判定ソフトウェア 既定カットオフ値で判定																			

- (定義) SAG: サンプル血清 × 抗原固定ビーズの蛍光値
 NAG: 陰性コントロール血清 × 抗原固定ビーズの蛍光値
 SBG: サンプル血清 × バックグラウンド・ビーズの蛍光値
 NBG: 陰性コントロール血清 × バックグラウンド・ビーズの蛍光値

- ・NBG ratio (Normalized Background ratio) = $(SAG - SBG) / (NAG - NBG)$
陰性コントロールとの蛍光値 (Trimmed Mean) の比率
- ・BNV (Baseline Normalized Value) = $(SAG - SBG) - (NAG - NBG)$
陰性コントロールの蛍光値 (Trimmed Mean) を差し引いた値
- ・Index 値 = $(SAG - (NAG - NBG) \times (SBG / NBG)) / SBG$
バックグラウンド・シグナルを差し引いた蛍光値 (Median) の比率

試験結果

(1) 抗体保有率

N = 282 () 内: 保有率	HLA、HNA抗体		
	33 (11.7%)		
	HLA抗体		HNA抗体
	32 (11.3%)		1 (0.4%)
	HLAクラスI抗体	HLAクラスII抗体	
31 (11.0%)	2 (0.7%)		

上記のうち、1例はHLAクラスIとクラスIIを重複して保有

(2) 抗体特異性

東京慈恵会医科大学付属病院

ID	HLA クラス I 抗体	HLA クラス II 抗体	HNA 抗体	抗体の強さ	特異性
J-16	陽性	(-)	(-)	10,738 ~ 17,990	HLA-A32,B18,B35,B37,B44,B46,B49,B50,B51,B52,B53, B56,B57,B58,B62,B63,B71,B72,B75,B77,B78
J-20	陽性	(-)	(-)	11,437	HLA-B76
J-53	陽性	(-)	(-)	3,823	HLA-A34
J-58	陽性	(-)	(-)	4,124 ~ 6,288	HLA-B37,B54
J-61	陽性	(-)	(-)	4,015 ~ 15,221	HLA-A66,B13,B27,B41,B47,B48,B60,B61,B7,B73,B81
J-66	陽性	(-)	(-)	3,049 ~ 5,369	HLA-A26,A34,A43,A66,A68,A69
J-69	陽性	(-)	(-)	3,449 ~ 10,642	HLA-B27,B42,B54,B55,B56,B57,B58,B63,B67,B7,B81,B82
J-72	陽性	(-)	(-)	3,092 ~ 4,081	HLA-A23,A24,A32,A80,B49
J-73	陽性	(-)	(-)	9,068	HLA-B37
J-100	陽性	(-)	(-)	5,743 ~ 11,179	HLA-B44,B45
J-113	陽性	(-)	(-)	3,215 ~ 3,462	HLA-A2
J-118	陽性	(-)	(-)	3,049 ~ 7,717	HLA-A23,A24,A25,A32,B13,B27,B37,B38,B49,B51,B52, B53,B57,B58,B59,B63,B73,Cw7
J-121	陽性	(-)	(-)	4,629 ~ 7,241	HLA-A1,A2
J-130	(-)	(-)	陽性	<u>14.6</u>	<u>HNA-3b</u>
J-135	陽性	(-)	(-)	3,668 ~ 10,150	HLA-A32,B49,B51,B52,B63,B77
J-141	陽性	(-)	(-)	3,008 ~ 8,141	HLA-A2,A66,B13,B27,B47,B48,B60,B61,B7,B73,B81

抗体の強さ： HLA 抗体 LABScreen Single Antigen BNV (BNV 10,000 はグレー太字)

HNA 抗体 ICFA 法 Index 値 (下線部分)

東邦大学医療センター大森病院

ID	HLA クラス I 抗体	HLA クラス II 抗体	HNA 抗体	抗体の強さ	特異性
T-10	陽性	(-)	(-)	3,066 ~ 5,226	HLA-A2,A68,A69,B35
T-12	陽性	(-)	(-)	4,207	HLA-A80
T-27	陽性	陽性	(-)	3,298 ~ 14,363	HLA-A2,A29,A33,A34,A68,A69, B18,B27,B37,B38,B39,B41,B42,B45,B54,B55,B56,B57,B5 8,B59,B63,B64,B65,B67,B7,B76,B8,B81,B82,Cw15, DR9,DR10,DR14,DR53
T-32	陽性	(-)	(-)	5,341 ~ 5,985	HLA-A30,A31
T-37	陽性	(-)	(-)	5,176	HLA-B8
T-49	陽性	(-)	(-)	7,124 ~ 15,950	HLA-A1,A26,A29,A30,A36,A43
T-54	陽性	(-)	(-)	3,217 ~ 7,385	HLA-A2,A68,A69,B49,Cw9,Cw10
T-66	陽性	(-)	(-)	3,257 ~ 6,367	HLA-B57,B58
T-71	陽性	(-)	(-)	4,920	HLA-A66
T-85	陽性	(-)	(-)	3,591 ~ 4,311	HLA-B7,B81
T-106	(-)	陽性	(-)	6,821 ~ 18,550	HLA-DQ2
T-107	陽性	(-)	(-)	7,556 ~ 13,490	HLA-A23,A24,A25,A32, B13,B27,B37,B38,B44,B47,B49,B51,B52,B53,B57,B58, B59,B63,B77
T-110	陽性	(-)	(-)	3,003 ~ 3,399	HLA-B7,B81
T-113	陽性	(-)	(-)	3,851 ~ 17,345	HLA-A23,A24,A25,A32, B13,B27,B37,B38,B44,B47,B49,B51,B52,B53,B57,B58, B59,B63,B77,B78
T-116	陽性	(-)	(-)	3,141 ~ 18,502	HLA-A23,A25,A26,A29,A30,A31,A32,A33,A34,A43,A66, A74,B13,B18,B27,B35,B37,B38,B39,B41,B42,B47,B48, B60,B61,B67,B7,B71,B72,B73,B8,B81, Cw2,Cw7,Cw8,Cw10,Cw15,Cw16,Cw17
T-117	陽性	(-)	(-)	3,309 ~ 5,655	HLA-B57,B58,B63
T-126	陽性	(-)	(-)	4,194	HLA-A1

抗体の強さ：HLA 抗体 LABScreen Single Antigen BNV (BNV 10,000 はグレー太字)

(3) クロスマッチ

対象検体 J-9 は、抗白血球抗体検査手順の変更後の判定基準で陰性判定となりました。この血液が輸血された患者(No.149)の HLA 型は、以下のとおりで、J-9 の HLA 抗体特異性(変更前に報告した結果)と一致する HLA 型はありませんでした。

J-9 HLA抗体特異性	anti-HLA-B7,B13,B27,B44,B48,B60,B61,B76,B81		
No.149 HLA型	HLA-A	A2	A24
	HLA-B	B5102	B62
	HLA-C	Cw15	Cw4
	HLA-DR	DR14	-
	HLA-DR51/52/53	DR52	-
	HLA-DQ	DQ5	-
	HLA-DP	DPw2	DPw5

総 評

今回の調査で得た HLA 抗体保有率は、11.3%であった。参考までに、日本赤十字社に報告された非溶血性輸血副作用(1997年～2007年)について行った HLA 抗体の調査では、761 症例の輸血用血液製剤から 20.7%($p=0.3$)で HLA 抗体が検出されている。これを、TRALI 138 症例に絞り込むと 41.2%($p=0.06$)に達する。ただし、データ構成が男女混合であり、症例単位に括られていること、さらに検査方法と判定基準が同一でない点から、必ずしも整合性のある条件設定ではないことを付け加えておく。(参考:日本赤十字社輸血情報:1107-128「輸血副作用と HLA 抗体の調査結果について」、2007)

一方、HNA 抗体は、日赤で過去 17 年間実施してきた副作用原因製剤の FCM 間接蛍光抗体法での保有率は 0.4%であり、今回の調査で得た HNA 抗体保有率 0.4%と一致した結果となった。もともと、HNA 抗体の保有率は極めて低いことから、調査数 282 件で 1 件陽性になれば保有率 0.4%に達する。また、過去の試験方法と判定基準が異なるため単純に比較できないこと、今回検出した HNA-3b 抗体は恐らく日本国内での第 1 例であることなどの理由から、こちらも統計学的に有意差を論ずることはできなかった。