

多発性骨髄腫患者における非特異反応への対応

◎細川 美香¹⁾国立大学法人 大阪大学医学部附属病院¹⁾

多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma : MM) 患者検体が輸血検査でもたらず非特異反応は高 γ -グロブリン血症の際に見られる連鎖形成や、最近では抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による間接抗グロブリン試験での汎凝集反応が知られている。

多発性骨髄腫は骨髄中で形質細胞が腫瘍化し、異常な抗体 (M 蛋白) を多量に産生することで免疫グロブリンが増加し高タンパク血症になる。通常、赤血球上の表面は陰性荷電し、一定の ζ (ゼータ) 電位を保って反発しているため、隣接する赤血球同士が連なることはない。しかし、免疫グロブリンが増加し高タンパク血症になると粘度が増し、 ζ (ゼータ) 電位が低下するため隣接する赤血球同士の反発力が低下する。その結果、連鎖形成が生じ、顕微鏡下では硬貨を重ねてそれをずらしたような赤血球の様子が観察される。さらに輸血検査においては生理食塩液法で凝集のように観察される。生理食塩液法でこのような連鎖形成が疑われた場合、生理食塩液を添加(1 滴)、あるいは生理食塩液置換法を行い血漿中の蛋白濃度を低下させると、凝集は消失し、非特異反応は解消できる。

また、最近では多発性骨髄腫の新しい治療薬である Daratumumab (抗 CD38 ヒト化 IgG1 κ モノクローナル抗体、以下 DARA) や Isatuximab (抗 CD38 キメラ IgG1 κ モノクローナル抗体) が優れた分子標的薬として注目されており、その使用は益々増加している。

しかしながら、CD38 は赤血球膜上に弱く発現するため、これら抗 CD38 モノクローナル抗体製剤は赤血球膜上の CD38 に直接結合し、不規則抗体スクリーニングおよび交差適合試験などの間接抗グロブリン試験において偽陽性を呈し、輸血検査に影響を及ぼす。さらには投与中止後もこの偽陽性が 6 ヶ月間程度持続する可能性がある。

偽陽性反応への対処法として AABB の標準的な方法である 0.2mol/L Dithiothreitol (DTT) を用いた赤血球処理は、CD38 の 3 次元構造を破壊し抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による偽陽性反応を解消する方法として実証されている。さらにトリプシン処理した赤血球、可溶性 CD38 または抗イディオタイプ抗体による DARA の中和、臍帯赤血球の使用、さらには DARA の F(ab')₂ の使用など、多くの手法が提案されている。これらの方法の中では、赤血球の 0.2mol/L DTT 処理は簡単な方法で国際的にもその有用性が示されている。しかしながら 0.2mol/L DTT 処理の欠点は、赤血球膜上の K 抗原を完全に破壊すること、高濃度のために取り扱いが困難なことである。また K 抗原の頻度は日本人では 0.01~0.02% であるが、白人では 9% であり、抗 K は Rh 血液型を除いて最も一般的な不規則抗体であるため K 抗原の破壊は望ましくない。

そこで我々は K 抗原の反応性は減弱するものの、その反応性は保持したまま、CD38 の三次構造を変性させ、偽陽性反応を簡単に解消できる 0.01mol/L DTT を用いた方法 (大阪法) を開発した。大阪法は 0.01mol/L DTT と自動血球洗浄遠心機を用いた容易な方法でルーチン検査に導入しやすいと考える。

輸血検査では迅速に的確な結果をだすことが求められる。前述した多発性骨髄腫患者における非特異反応への対応を迅速、かつ的確に行うためには、異常反応が見られた場合は、まず可能な限り患者情報 (疾患・性別・年齢・投与薬剤) を収集することが重要である。そしてその情報を考慮した非特異反応への対応が出来るための知識をもつことが大切であると考え。今回は多発性骨髄腫患者における非特異反応への対応について概説する。

連絡先 06-6879-5881