輸血により 4 種の抗赤血球抗体 (抗 E, 抗 Jk^b, 抗 M, 抗 c) を産生した慢性骨髄性白血病の 1 例

秋林 建 平嶋 恵子 大滝 幸哉

宮崎医科大学附属病院検査部

荒 武 教 子

同 第二内科

(昭和56年 3 月30日受付)

A CASE OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA WITH FOUR IRREGULAR RED CELL ANTIBODIES PRODUCED BY TRANSFUSION

Ken Akibayashi, Keiko Hirashima, *Noriko Aratake and Sachiya Ohtaki

Central Laboratory of Clinical Investigation and *The Second Department of Internal Medicine,
Miyazaki Medical College Hospital, Miyazaki Medical College

A 28-year-old man with gingival bleeding received 1,200 ml of blood transfusion in 1978 and soon after he was diagnosed of chronic myelocytic leukemia (CML) by the detailed examination. After 4 months of the remission maintained only by chemotherapy, he was discharged and remained asymptomatic for further 3 months on chemotherapy but without blood transfusion. But the patient readmitted for blastic crisis of CML to the Miyazaki Medical College Hospital on 18th of July, 1979. At the time of readmission anti-E and anti-Jk^b antibodies were detected in his serum. Then he was treated by blood component transfusion with chemotherapy. On the 27th day after the readmission anti-M antibody was detected and on the 33rd day anti-c antibody also was found in his serum. Thus, these 4 irregular antibodies were observed for several months, but anti-M antibody became undetectable within 4 months.

It was suggested that these antibodies were stimulated by the blood transfusion because all of these were confirmed to belong to IgG class of immunoglobulin by gel filtration analysis. Anti-E, and -Jk^b antibodies were detected for about 7 months after the transfusion of 1,200 ml of blood which was given before the first admission. Both anti-M and -c antibodies, however, were detected during the relatively short period after the repeatable blood transfusion.

The present case seems rare who produced 4 different irregular red cell antibodies (anti-E, -Jk^b, -M, and -c) caused by transfusion. As far as we know, no case has been reported in Japan who produced more than 4 irregular antibodies other than a recent case of Yamamoto et al. (1980).

緒 言

白血病治療において抗白血病剤を用いた化学療法
の導入と抗生物質および成分輸血による補助療法
の併用は治療上有益な効果をもたらしている。

われわれはこれら補助療法としての輸血が原因

となって、4種の抗赤血球抗体(抗E, 抗Jk^b, 抗M, 抗c)を産生した慢性骨髄性白血病の症例を経験したので報告する。

症 例

患者: ○野○文, 28歳男性, 会社員

家族歴および既応歴：特記すべきことなし

主訴：抜歯後の出血，発熱，全身倦怠感

現病歴：昭和53年12月8日齲歯の抜歯後出血が持続したため某病院を受診した。同病院で高度貧血，脾腫，出血傾向を指摘され，貧血のため1,200mlの輸血を受けた。精査の結果慢性骨髄性白血病と診断され，同年12月27日宮崎医科大学第2内科に転院した。本院では主として化学療法により治療され輸血は併用されなかった。退院後外来で経過が観察されていたが脾腫の増大傾向および白血球増多が認められるようになり慢性骨髄性白血病の急性転化と診断され，同年7月18日同科に再入院した。

再入院時臨床所見：身長 180.5cm，体重 63.5 kg，皮膚貧血様，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染なし。頸部リンパ節触知せず。脾腫下縁は臍下2横指に触知した。

再入院時検査所見：末梢血液検査および骨髄

像は Table 1 に示す如く，末梢血の血小板数は32,000/mm³と低値であった。白血球数は104,600/mm³と高値を示し，その63%は骨髄芽球で，大小不同が強く異型性も高度であった。好中球アルカリフォスファターゼ値は157であった。染色体検査では Ph¹ 染色体を認めた。一般臨床検査は Table 2 の如く，生化学検査では総コレステロールは84mg/dlと低値を示し，一方 LDH，ALP はそれぞれ580U，35.0Uと高値であった。

再入院後経過 (Fig. 1)：再入院後 VP (Vincristine, Prednisolone) 療法を開始した。5週後に白血球数が4,200/mm³と著減し，強い骨髄抑制と貧血が出現した。貧血を改善すべく赤血球輸血による治療を試みたが輸血時の8月1日に抗E+Jk^b抗体，8月14日に抗M抗体，8月20日にさらに抗c抗体が出現し，これら4種の抗赤血球抗体を同時に保有したため継続治療を要する輸血量の確保に困難を生じた。白血球数は11,800/mm³と依然増加傾向にあり，また脾腫の増大傾向がさらに顕著となってきたが骨髄抑制の強い化学療法剤は使用不可能であったためミエロブロール (DBM) の投与に治療を変更し経過を観察した。しかし患者はその後次第に全身衰弱が顕著となり，さらに胆汁うっ滞型の肝障害も加わり，敗血症を併発して同年12月13日死亡した。

免疫血液学的検査成績：患者血液型は O，CC Dee, Ns, Le (a-b+), Jk (a+b-), Fy (a+b+), Di (a-b+), Lu (a-b+) 型であった。

Table 1 Hematological findings on readmission

Peripheral blood		Lympho.	10%
RBC	414 × 10 ⁴ /mm ³	Bone marrow	
Hb	13.0 g/dl	NCC	61.2 × 10 ⁴ /mm ³
Hct	38.1%	Myeloblast	91.6%
Reticulocytes	1.0%	Promyelo.	1.2%
Platelets	32,000/mm ³	Myelo.	2.0%
WBC	104,600/mm ³	Meta.	0.8%
Myeloblast	63%	Stab.	0.4%
Promyelo.	12%	Seg.	1.6%
Myelo.	2%	Eos.	0.4%
Meta.	2%	Mono.	0.4%
Stab.	2%	Lympho.	1.6%
Seg.	9%		

Table 2 Laboratory findings on readmission

Liver function tests		BUN	24.3 mg/dl
TP	7.11 g/dl	Creat.	1.4 mg/dl
Alb.	4.01 g/dl	Uric Acid	12.0 mg/dl
A/G	1.29	Coagulation tests	
T. Chol.	84 mg/dl	Bleeding time	10 min 30 sec
Glu.	60 mg/dl	Clotting time	11 min
T. Bili.	0.7 mg/dl	PT	14.6 sec
TTT	4.8 U	APTT	42.2 sec
ZTT	9.5 U	Immunological tests	
GOT	64 U	CRP	(+)
GPT	99 U	RA	(+)
γ-GTP	406 U	IgG	1531 mg/dl
LDH	580 U	IgA	149 mg/dl
Alk. Phos.	35.0 U	IgM	278 mg/dl

Fig. 1 Clinical course

初回入院時（昭和53年12月）の抗赤血球抗体スクリーニングは食塩水法，プロメリン法，およびクームス法ともに陰性であった。再入院時（昭和54年8月）のスクリーニングでは前2法で抗E抗体が，クームス法でさらに抗Jk^b抗体が検出された。抗体価はTable 3の如くであるが，とくに抗Jk^b抗体価はFicin-coombs法において高値を示した。Jk（a+b+）ヘテロおよびJk（a-b

十）ホモ血球に対するdosage effect（量的効果）は有意差を示さなかった。以上の成績からE（-）Jk（b-）型適合血液を輸血したが8月14日に前記抗体の他に抗M抗体が検出された。抗体価は食塩水法においてMM型血球に対し1：32であり，また明らかなdosage effectを認めた。これらの検査成績より，以上の抗体に対する適合血液を輸血していたところ8月20日にクーム

Table 3 Comparison of antibody titer & score by different phases

Antibody	Antigen	Reaction phase	Titer	Score *1)
Anti-E	R ₂ R ₂ cell	Saline (25C, 1h)	8	34
		Albumin (37C, 30 min)	32	50
		Coombs	256	85
		Bromelin *2) (37C, 15 min)	128	72
Anti-Jk ^b	Jk (a-b+) cell	Coombs (37C, 30 min)	2	13
		Bromelin *2) (37C, 15 min)	8	23
		Bromelin-coombs	16	36
		Papain (37C, 1h)	32	41
		Papain-coombs	128	70
		Ficn (37C, 1h)	64	52
		Ficn-coombs	256	80
Anti-M	MMccell	Saline (25C, 1h)	32	53
Anti-c	R ₀ r cell	Albumin (37C, 30 min)	4	26
		Coombs	8	36

* 1) Scoring : depend on AABB Technical manual
* 2) Bromelin : one-stage method

ス法による交差試験で不適合となる血液が確認されたので、第4の抗体の出現が予測された。しかし市販のパネルセルによる直接同定は不可能であり、患者および供血者血液型から本抗体は抗cまたは抗Le^a抗体と推定された。そこでRubin法による吸収解離試験およびLewis型物質による中和試験を実施した結果、この第4の抗体は抗c抗体であることが判明した。この抗体価はRor型血球に対しアルブミン法で1:4、クームス法で1:8であった。これら4種の抗体の性状について検討したところ、抗E抗体および抗M抗体ともに2-ME処理により食塩水抗体は失活したが不完全抗体は抗IgGクームス法でも検出されたのでIgMとIgGの混合型と推定された。また抗Jk^b抗体と抗c抗体は抗IgGクームス法でのみ検出されたためIgG型と推定された。これらの抗体の性状はさらにSephadex G-200によるゲル濾過法によっても確認された (Fig. 2)。

Fig. 2 Classification of Ig class in antibody
* Anti-IgG coombs

考 察

輸血や妊娠などの免疫刺激によって産生される抗赤血球免疫抗体は、輸血赤血球の抗原性、輸血量、輸血回数および患者側の免疫応答能等の因子によってその産生が左右される¹⁾。これらのうち

血液型抗原性は川越²⁾によればA>B>D>E>C>c>P₁>Fy^a>M>Lu^a>K>Ce>e>Jk^b>k>Jk^aの順とされ、抗体産生頻度もこれらに準ずるものとされている。したがって Kidd 抗体の産生は比較的稀であり、本邦では抗 Jk^a抗体に比べて抗 Jk^b抗体の報告例が多い³⁾。本症例は再入院時の患者血清中に初回入院時では検出されなかった抗 E+Jk^b抗体を検出したが、これらの抗体は入院前の某病院における 1,200ml が原因となり 8 カ月後に検出されたと考えられる。なお抗 M 抗体は抗体検出時から 3 カ月後には検出されなかった。

抗赤血球免疫抗体は繰り返し免疫刺激を受けた患者に時として認められるが、4 種以上のアロ抗体を同時に保有した症例は少ない。本邦では山本⁴⁾らが数年間にわたる輸血で抗 E+c+S+P₁抗体を産生した 1 症例の報告がある。諸外国では Monrieff⁵⁾らが抗体スクリーニングや交差試験では異常を認めなかった患者が輸血後に副作用を認め、抗 E+Fy^a+K+s 抗体を検出した 1 症例を報告している。また Morel⁶⁾らは抗 C+E+Le^a+Le^b+Jo^a抗体を有する患者の適合血入手に困難をきたし、同胞の 1 人が Jo (a-) であったが Le (b+) であったので、患者の抗 Le^b抗体を血漿中の Le^b型物質で吸収中和してから同胞の血液 2 単位を輸血することが出来た 1 症例を報告している。

疾患と抗赤血球抗体産生率との関係においては、古森⁷⁾らは悪性腫瘍の患者は他の疾患の患者と比べて抗体出現率が高いが、白血病患者では輸血回数が多いにもかかわらず抗体の出現率が低いことを報告した。また星崎⁸⁾らは急性白血病と免疫能との関係において体液性免疫能即ち抗体産生能は経過とともに抗白血病剤や病勢などによって低下の傾向を示し、細胞性免疫能は同様に低下の傾向にあるが化学療法の強力さ、投与期間などとは必ずしも相関関係はないと報告している。慢性骨髄性白血病の本症例では化学療法実施前の輸血により 2 種の抗体 (抗 E+Jk^b抗体) が産生され、その後強力な抗白血病剤の使用が不可能な状態のもとで頻回の輸血によりさらに 2 種の抗体

(抗M抗体, 抗c抗体)が産生されたものと考えられる。これらの事実は白血病の輸血療法における詳細な抗体スクリーニングの重要性を示す。

結 語

輸血が原因で Kidd 抗体を含む4種の抗赤血球抗体(抗 E+Jk^b+M+c 抗体)が慢性骨髓性白血病, 急性転化期患者に産生した症例を報告した。

謝辞 本症例の検討に御協力を載いた東京大学医学部附属病院輸血部遠山博助教授 および宮崎県赤十字血液センター立野稔博士他諸氏に深謝する。

文 献

- 1) Mollison, P.L.: Blood transfusion in clinical medicine, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 6th ed., 1979, 197—216.
- 2) 川越裕也: 輸血と副作用, 血液型と輸血, 日血全書, 10, 丸善出版, 東京, 1977, 237—265.
- 3) 中嶋八良: その他の血液型, 血液型と輸血, 日血全書, 10, 丸善出版, 東京, 1977, 59—60.
- 4) 山本恵子, 中田智恵子, 小林三津男, 広瀬 豊, 近藤達平, 大久保康人: 抗 (E+c+S+P₁) および抗 I 自己抗体を有する PNH の一症例について, 第28回日本輸血学会総会抄録, 51, 1980.
- 5) Monrieff, R.E. and Thompson, W.P.: Delayed hemolytic transfusion reaction with four antibodies undetected by pretransfusion tests. Amer. J. Clin. Path., **64**: 251—253, 1975.
- 6) Morel, P.A., Garratty, G. and Perkins, H.A.: Clinically significant and insignificant antibodies in blood transfusion. Amer. J. Med. Tech., **44**: 122—129, 1978.
- 7) 古森昭美, 斉藤優美子, 佐藤ヒロミ, 須田真美子, 松田美枝子, 小松文夫: 赤血球抗体の出現率について, 日本輸血学会雑誌, **24** (3—4): 101—103, 1978.
- 8) 星崎東明, 馬場百合, 仁木洋子, 森川景定子: 急性白血病と免疫能, 臨床血液, **17**(5): 506—514, 1976.