原 著

抗 Xg^a 不適合輸血例と Xg^a 抗原の特徴について

小松 文夫 佐藤ヒロミ 矢野 節子 岡村 経一

東京医科歯科大学輸血部

(昭和56年9月2日受付)

A CASE OF ANTI-Xg^a INCOMPATIBLE BLOOD TRANSFUSION AND STUDIES OF THE AGGLUTINABILITY OF Xg(a+) CELLS

Fumio Komatsu, Hiromi Satoh, Setsuko Yano and Keiichi Okamura

The Blood Transfusion Service, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

A patient with maxillary pleomorphic adenoma, aged 57 years, had history of several blood transfusions. He received one unit of Xg^a incompatible blood at a emergency operation in 1980, following fever and red colored urine. Though no significant changes were observed on the levels of GOT, LDH, bilirubin and haptoglobin in his serum, the elevation of anti-Xg^a antibody titer was clearly recognized during about two weeks after the transfusion (from 1:64 to 1:256).

The Xg (a+) cells of male donors (Xg^a: hemizygotes) showed variable values in the titer of agglutinability with anti-Xg^a sera from 1:2 to 1:32, but contrary to these facts, showed no remarkable varieties in the titer with anti-e sera (1:8 or 1:16). These findings suggested that Xg^a antigen had relative large individual variances. The agglutinating reactions of red cells with anti-Xg^a were not observed clearly in some donors specimens stored 10 days. Since the Xg (a+) cells treated by bromelain, papain or ficin usually failed to react with anti-Xg^a sera in the anti-globulin tests, Xg^a antigen might be destroyed by protease commonly used in blood group serology.

It was considerably interesting that the anti-Xg^a titer of this patient elevated markedly after only one unit blood transfusion. Moreover it was suggested that Xg^a-antigenic property may be relatively unstable and may degenerate easily during storage, in comparing with Rh-blood group antigens.

はじめに

血液型は、一般に常染色体に座を占める遺伝子によって支配されるが、性染色体 (X-chromosome) に座を占める遺伝子によって支配される血液型が1962年, Mann ら¹⁾によって発見され, Xg 式血液型とされた. Xg 式血液型因子には Xg (a+) と Xg (a-) とがあり, Xg 式血液型の発見のきっかけとなった抗 Xg^a は稀な抗体で, Race and Sanger²⁾ によれば, 1975年の時点では14例に過ぎなかった. 本邦では Nakajima ら³⁾の3例があり, 最近になって2例⁴⁾⁵⁾が発見されている. 今回, 我々は大量の輸血既往をもつ患者で, たま

たま緊急時の輸血に際し, わずか1単位ではあるが抗 Xg^a 不適合輸血をおこした1例を経験したので, Xg^a 抗原の特徴について若干の検討を加えながら報告する.

症 例

症例: 57歳, 男性. 1972年1月, 口蓋部腫瘍で当院口腔外科を受診し, 同年3月腫瘍摘出術を施行された. しかしその後再発を繰り返し, 病理組織では pheomorphic adenoma であるが, 臨床的にはほとんど悪性のタイプで, 手術・化学療法および放射線療法が幾度も試みられていた. 輸血歴は1972年3月約600ml, 1974年3月2,200ml, 1976

年7月5,000ml, 1980年3月400ml で, それまでの抗体スクリーニングは陰性であった。1980年6月, 腫瘍部からの出血のため緊急手術となり, 3単位の血液発注が出された。その時点で抗体スクリーニングと交差適合試験を平行して行ない, プロメリン法で陰性であったため, 3単位とも手術室に届け, ひき続き間接抗グロブリン試験法を行ったところ, 2単体に陽性～弱陽性の凝集をみたので, 輸血中止を申し出たが, うち1単位はすでに使用されていた。術後, 38℃の発熱をきたし, 翌日軽度の赤褐色尿が認められた。血圧は低目であったが, ショックを呈することはなく, 尿量の著明な減少もなかった。

今回の輸血前の検査では GOT 60, GPT 78, LDH 520, BUN 29, K 4.6, 輸血後の翌日および3日目のハプトグロビン量は正常値下限, 尿ウロビリノーゲン(1+), 3日目の総ビリルビン1.8 (ID 1.1) で, BUN 32, K 5.1, その他 GOT, GPT, LDH はともに輸血前値と大差はなかった。なお輸血後24時間目の直接抗グロブリン試験は陰性であった。

血液型: O型, CcDEe Le (a-b+), NN,P₂, kk, Fy (a+b-), Jk (a-), Xg (a-)。

抗体の検索: 抗体スクリーニングでは, 食塩水法, プロメリン法ではともに陰性, 間接抗グロブリン試験法で64倍を示した。抗体の同定は Ortho 社のパネル血球によって, 抗 Xg^a と同定し, それ以外の抗体はみられなかった。

抗体価の変動:

今回の輸血前 64倍
輸血後2週間 256倍
輸血後4週間 256倍
輸血後半年 64倍
輸血後1年 32倍

(同一パネル血球を用いる)

Xg^a 抗原の特徴

Ortho 社の抗 Xg^a を用い, 主として間接抗グロブリン試験法によって, Xg^a の抗原性について検討した。対照には一般的な血液型で抗原性のあまり強くなく, 変性の比較的少ない Rh 式の e 抗原をおいて比較した。

Xg^a 抗原の頻度: 供血者142例について検索した Xg^a 抗原の頻度を表1に示した。他の報告者¹⁾³⁾⁶⁾の頻度をも表示したが, ほぼ同程度であった。

表1 Xg^a 抗原の頻度

男性 64例		Xg (a +)	41例	64.1%
		Xg (a -)	23例	35.9%
女性 78例		Xg (a +)	68例	87.2%
		Xg (a -)	10例	12.8%
		Mann	Metaxas	Nakajima
男性	Xg (a +)	61.7%	66.8%	69.4%
	Xg (a -)	38.3%	33.2%	30.6%
女性	Xg (a +)	85.3%	88.8%	88.8%
	Xg (a -)	14.7%	11.2%	11.2%

Xg^a 抗原の個体差: Xg^a の抗原性に個体差がないか否かをみた。すなわち, 採血2日目の供血者血球 (Xg (a+), ee) について, 各種希釈した抗 Xg^a および抗 e に対する被凝集性をみた。

男・女性とも e 抗原の被凝集性は多くは8倍を示し, 16倍を示したのは5例のみであった。一方 Xg^a 抗原のそれは, 2～32倍の広がりを示した (図1)。女性の場合 Xg^a に関しては homozygotes と heterozygotes とに分かれるため, この広がりは個体差によるものか, 量的効果によるものか判断はできないが, 男性の場合 Xg^a は

図1 抗 Xg^a および抗 e に対する供血者血球の被凝集性 (AABB の判定基準で1+を呈するときの抗体の最終希釈値を示した)

hemizygotes の形であるため、この広がりは個体差によるものと考えられる。すなわち、Xg^a 抗原はかなり個体差を示すものと思われた。

Xg^a 抗原の保存中の変化：Xg^a 抗原の被凝集性は保存中にどのように変化するかを、e 抗原 (ee) のそれと比較しながらみた。すなわち、供血者血球について、ACD 液を加えるかまたは加えないで 4℃、数日間保存し、その後各種希釈した抗 Xg^a および抗 e との反応をみた。

ACD 液を加えないで保存した場合、Xg^a 抗原の被凝集性は著明に低下し、保存10日目ですでに凝集のみられない例があった。ACD 液を加えて保存した場合でも、e 抗原に比し、その低下は著しかった。すなわち、Xg^a 抗原は保存中変性しやすいものと考えられた (表2)。

Xg^a 抗原の酵素処理による影響：抗 Xg^a は酵素法では検出されないが、これは Xg^a 抗原が酵素によって障害される可能性も推測される。そこで、あらかじめ血球を種々の濃度の酵素で37℃、15分処理し、その後血球を3回洗浄してから間接

抗グロブリン試験法を行った。なお酵素処理した血球の一部については、Rh 式の抗 D、抗 E との反応を平行してみた。

表3に示すように、酵素処理した血球は後に間接抗グロブリン試験法を行っても抗 Xg^a との反応はおこらなかった。酵素をかなり希釈し、もはや抗 D、抗 E との反応が (－) になる程度に希釈した場合、酵素処理の影響はなくなった。すなわち、Xg^a 抗原は酵素によって破壊される可能性が考えられた。

考 察

Xg 式血液型は、その支配遺伝子が X-chromosome に座を占めることから、X-chromosome のmapping⁷⁾ や Klinefelter 症候群・Turner 症候群などの性染色体異常の研究に重要視されている⁸⁾。一方、輸血副作用の面から Xg 式血液型を考えたとき、抗 Xg^a を検出する機会は少なく、輸血副作用も少ないためそれ程注目されていた訳ではない。

これまでの抗 Xg^a 不適合輸血例をみると、一

表2 保存中における Xg^a 抗原、抗 e 原の被凝集性の変化

抗 Xg ^a				抗 e	
保存日数				2	10
ACD液 (－)	検体	1	1:16	1:8	1:16
		2	1:16	1:2	1:8
		3	1:16	1:4	1:16
		4	1:16	1:2	1:8
		5	1:16	(－)	1:4
		6	1:8	(－)	1:8
		7	1:8	(－)	1:4
		8	1:8	(－)	1:4
保存日数				2	12
ACD液 (＋)		9	1:16	1:16	1:16
		10	1:16	1:4	1:16
		11	1:16	1:4	1:8
		12	1:8	1:4	1:8
		13	1:8	1:2	1:8
		14	1:8	1:2	1:8

表3 Xg^a 抗原の酵素処理による被凝集性の変化

		抗Xg ^a との反応(酵素処理→ 間接抗グロブリン試験法)					対照(酵素法) 抗E 抗D	
		抗体 No.	1	2	3	4	5	1 1
bromelin 処理	原液 (0.5%)	—	—	—	—	—	—	++
	1/10	—	—	—	—	—	—	++
	1/50	—	—	—	—	—	—	++
	1/100	—	—	—	—	—	—	++
	1/150	—	+	—	—	—	+	+
ficin 処理	原液 (0.1%)	—	—	—	—	—	—	++
	1/5	—	—	—	—	—	—	++
	1/10	—	—	—	—	—	—	++
	1/50	+	+	+	+	+	—	—
	1/100	+	+	+	+	+	—	—
papain 処理	原液 (0.1%)	—	—	—	—	—	—	++
	1/5	—	—	—	—	—	—	++
	1/10	—	+	+	+	+	+	—
	1/20	+	+	+	+	+	—	—

般に重篤な副作用をおこしたという報告はほとんどない。Cook ら⁹⁾は、抗 Xg^a 不適合輸血をおこした例で、輸血後一過性に抗体は上昇したが溶血反応はみられなかったという。佐治ら⁵⁾の例は、in vitro で凝集を示したが輸血後の溶血はみられなかった。Sansais ら¹⁰⁾は、抗 Xg^a を有する例に ⁵¹Cr をつけた Xg (a+) 血球を輸注したが血球の survival は正常であったという。

ただ、Yokoyama ら¹¹⁾は、自己抗体としての抗 Xg^a を有する母親とその新生児について報告し、臍帯血は直接抗グロブリン試験陽性で、ある程度の溶血を認めた。これまでに於ける抗 Xg^a による溶血の報告例はこれ 1 例のみであった。

今回の症例は、GOT, LDH, ビリルビン、ハプトグロビンなどの変動は著明ではなく、輸血後に発熱や褐色尿がみられているが、これは手術と重なっているため溶血性輸血反応の徴候とはいえず、実際に溶血反応がおこったかどうかの判定は困難であった。ただし、輸血後に抗 Xg^a の抗体価は上昇した。わずかに 1 単位の輸血ではあるが抗体価が上昇したことは、Xg^a の抗原性を考える上で興味があった。

さて、抗 Xg^a は稀な抗体であるので、今回は Xg^a の抗原性の特徴について検討した。

まず、Xg^a 抗原の頻度であるが、今回の検索

した結果は表 1 にみるごとくで、これは他の報告者^{1~3)6)}の結果とほぼ同程度であった。この頻度でみると、Xg 式の不適合輸血をおこす確率は、男性で 20% 強、女性で 10% 強となる。しかし、実際には抗 Xg^a をみる機会は少なく、Rh 式の抗体に比べてきわめて稀である。

次に、図 1 に示すように、Xg^a 抗原にはかなりの個体差があることが分かった。抗 Xg^a に対する血球の被凝集性は供血者によってまちまちで、かなり異なった反応性を示した。Xg^a 抗原の個体差については、これまであまり注目されてはいなかったが、e 抗原に比べ Xg^a 抗原の個体差は比較的大であると思われた。

今回は Xg^a 抗原の量的効果については検討しなかったが、量的効果については以前から注目されている。Mann ら¹⁾ははじめに量的効果を問題にしたが、Race and Sanger²⁾は、Xg^a 抗原の量的効果はそれ程強いものではなく、反応の強弱は“inherited character”によるものと考えた。しかし Nakajima ら³⁾は反応の強弱を titration score で判定し、やはり量的効果がみられることを強調した。

Xg^a 抗原は、保存中に変性しやすいことも特徴の一つにあげられよう。表 2 に示すように、ACD 液を加えて保存したものでも保存 12 日を過ぎると抗 Xg^a との反応は低下し、ACD 液を加えなければその低下は著明で、抗 e との反応と比較するとそれがはっきりする。

抗 Xg^a は抗グロブリン法では検出されるが、酵素法では検出されない。おそらく Xg^a 抗原は酵素によって破壊されるものと思われる。Habibi ら¹²⁾は、Xg (a+) 血球をプロメリン、フィジン、パパイン、トリプシンおよびノイラミニダーゼで処理したところ、ノイラミニダーゼを除く他の酵素ではいずれも被凝集性は消失することをみた。今回の検索でも表 3 に示すように酵素処理した血球は、後に間接抗グロブリン試験法でも抗 Xg^a とは反応しない。Habibi ら¹²⁾のいうように、やはり Xg^a 抗原は赤血球の比較的表面に近い位置に存在し、かなり低濃度の酵素によっても、い

ちはやく破壊されてしまうものと推測される。

以上の成績から判定するかぎり、 Xg^a 抗原は Rh 式血液型抗原に比べ、弱く不安定で、保存中にかなり変性してしまう性質を有するものと考えられる。

Xg^a 抗原が保存中に変性しやすいのであれば、抗 Xg^a を検出する際に、抗体検出用血球（パネル血球）は ACD 液を加え、またアデニン・イノシンなどを加えて¹³⁾きわめて良い条件で保存した血球を用いなければならない。一般に抗 Xg^a の検出率の低いのは、この種の問題があるのかも知れない。また、抗 Xg^a 不適合輸血をおこしてもほとんど強い溶血反応をみないのは、輸注した血球の抗原性はすでに低下してしまったためとも考えられる。

ところで、抗 Xg^a はいかなる場合に産生されるのであろうか。抗 Xg^a の産生について考えてみる。

抗 Xg^a の産生例は、年齢はまちまちで、現在のところ男女差はない。多くは妊娠歴・輸血歴をもつ。めずらしい例として妊娠・輸血の既往のない供血者に抗 Xg^a をみたという報告がある³⁾。また、Shepherd ら¹⁴⁾は、白血球抗体産生をみる目的で白血球・赤血球の皮内感作をしている際に抗 Xg^a を認めた。樋浦ら⁴⁾は、抗血友病ヒトグロブリン製剤を投与している患者に抗 Xg^a をみた。Yokoyama ら¹¹⁾¹⁵⁾は前記したように自己抗体例を報告している。このように抗 Xg^a はさまざまな形で発見されているが、いかなる機序によって抗 Xg^a が産生されるのか。

Mann ら¹⁾は、数ある赤血球抗体の中で、抗 Xg^a のみが産生された理由について疑問をなげかけた。Cook ら²⁾は、胃癌の患者で、抗 S や抗 Fy^a が産生されてもよさそうなものを抗 Xg^a をみい出した例について疑問をもち、いわゆる癌の末期では通常の抗原に対する response は低下し、特殊な抗原に対してのみ反応を示したのではないかと推測した。

前述したように、 Xg^a の抗原性は不安定で、保存中に変性が著しければ、保存血の輸血ではそれ

程強い抗体産生をひきおこす作用はないであろう。また実際に抗 Xg^a の発見は非常に稀であるので、単に $Xg(a-)$ の患者に $Xg(a+)$ 血球を輸注しても抗 Xg^a をみることはないであろう。おそらく患者の基礎疾患あるいはその病状が抗体産生を左右するものとも考えられる。さらに、抗原に何らかの修飾が加わることが抗体産生に結びつくのかも知れない。Shepherd ら¹⁴⁾の例、樋浦ら⁴⁾の例はそれを示唆するものと思われる。手術、化学療法あるいは放射線療法もある意味では抗原の修飾に関与するのであろう。今回の症例は、抗 Xg^a は単独出現であったが、以上のような視点で本例をみなおすと、興味ある症例であると思われる。

結 語

Xg^a 抗原は、男性でみるかぎりかなりの個体差を示した。また保存中に抗原性の低下は著しい。 Xg^a 抗原は酵素処理によって破壊される可能性があり、酵素処理抗グロブリン法の検査は不可能である。

今回の症例は、手術と重なっており、抗 Xg^a 不適合による溶血反応は明らかではなかったが、輸血後に抗体価は上昇した。 Xg^a 抗原の特性を考えると、抗 Xg^a の単独出現は興味ある現象であり、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Mann, J.D., Cahan, A., Gelb, A.G., Fisher, N., Hamper, J., Tippet, G., Sanger, R. and Race, R.R.: A sex linked blood group. *Lancet*, 1: 8—10, 1962.
- 2) Race, R.R. and Sanger, R.: *Blood groups in man*. 6th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1975, p. 588.
- 3) Nakajima, H., Murata, S. and Seno, T.: Three additional examples of anti- Xg^a and Xg blood group among the Japanese. *Transfusion*, 19: 480—481, 1979.
- 4) 樋浦和枝, 安部 英, 風間睦美, 安田純一, 松田重三, 磯れい子, 高山恵子: 抗 E および抗 Xg^a 抗体が検出された血友病 A 患者の 1 例. *日輸血会誌*, 26: 272—273, 1980.
- 5) 佐治博夫, ベニー・アザール, 山中烈次, 細井武光: Xg^a 不適合輸血と思われる 1 例. 第28回日輸血会総会抄録集, p. 46, 1980.

- 6) Metaxas, M.N. and Metaxas-Bühler, M.: An agglutinating example of anti-Xg^a and Xg^a frequencies in 558 Swiss blood donors. *Vox Sang.*, 19: 527—529, 1970.
 - 7) Berg, K. and Bearn, A.G.: Human serum protein polymorphism. *Ann. Rev. Genet.*, 2: 341—362, 1968.
 - 8) Sanger, R., Race, R.R., Tippett, P., Gavin, J., Hardisty, R.M. and Dubowitz, V.: Unexplained inheritance of the Xg groups in two families. *Lancet*, 1: 955—956, 1964.
 - 9) Cook, I.A., Polley, M.J. and Mollison, P.L.: A second example of anti-Xg^a. *Lancet*, 1: 857—859, 1963.
 - 10) Sausais, L., Krevans, J.R. and Townes, A.S.: Characteristics of third example of anti-Xg^a (abstract). *Transfusion*, 4: 312, 1964.
 - 11) Yokoyama, M. and McCoy, J.E.: Further studies on auto-anti-Xg^a antibody. *Vox Sang.*, 13: 15—17, 1967.
 - 12) Habibi, B., Tippett, P., Lebesnerais, M. and Salmon, C.: Protease inactivation of the red cell antigen Xg^a. *Vox Sang.*, 36: 367—368, 1979.
 - 13) 小松文夫, 佐藤ヒロミ, 矢野節子, 須田真美子: 赤血球抗体検出用パネル血球の保存におけるアデニン, イノシンの添加効果. *臨床検査*, 23: 816—819, 1979.
 - 14) Shepherd, L.P., Elaine Feingold and Shanbrom, E.: An unusual occurrence of anti-Xg^a. *Vox Sang.*, 16: 157—160, 1969.
 - 15) Yokoyama, M., Eith, D.T. and Bowman, M.: The first autoanti-Xg^a antibody in a female. *Vox Sang.*, 12: 138—139, 1967.
-