自然抗体抗 f 抗体の臨床的意義： 赤血球寿命試験による評価

大戸 斉 遠山ゆり子 安田 広康 刈米 重夫

福島県立医大附属病院輸血部

重 田 勝 義

東邦大学医学部付属大森病院輸血部

松 田 信

東北歯科大学内科

(昭和63年10月1日受付)

RED CELL SURVIVAL TEST IN A PATIENT WITH ANTI-f ALLOANTIBODY

Hitoshi Ohto*, Yuriko Tohyama*, Hiroyasu Yasuda*, Shigeo Kariyone*,
Katsuyoshi Shigeta** and Shin Matsuda***

*Blood Transfusion Service, Fukushima Medical College

**Blood Transfusion Service, Toho University Hospital

***Internal Medicine, Tohoku Dental University

A 69-year-old man, suffered from lumbago, was found to have an Rh antibody with anti-f specificity that was reactive with bromelin treated f-antigen positive cells at room temperature. The antibody did not react by albumin-antihuman globulin test and was labile to DTT treatment. He had no previous history of blood transfusion. The blood groups of the patient were AB, CCDee (f-), kk, MMss, Fy (a+ b+) and Jk (a- b+).

In order to evaluate the clinical significance of the antibody, an in vivo survival test of AB, ccdee (f+) donor red cells was performed. Although initial T1/2 was estimated within normal limits, an increased destruction curve was plotted after two weeks. The titre of anti-f was elevated from 1:8 to 1:32 and IgG antibody resistant against DTT treatment was developed after the in vivo survival test.

These observations indicated that IgM dominant anti-f may invoke hemolytic reactions.

緒 言

抗 f 特異性の抗 Rh 抗体は頻回輸血を受けた血友病患者に初めて見いだされた¹⁾。自己抗 f 抗体は時に自己免疫性溶血性貧血の原因ともなりうる²⁾³⁾が、同種抗 f 抗体の意義についても経験の蓄積は少ない。しかし遅延型溶血副作用の報告⁴⁾もあり、母児不適合妊娠の原因ともなりうる⁵⁾⁶⁾。

そもそも Rh 抗原 f (Rh6) は c と e 遺伝子が同じ遺伝子複合体 (cis-ce) を形成している場合のみ見いだされる抗原である⁷⁾と考えられている。

我国においてはこれまでに 2 例の報告⁸⁾⁹⁾がある。今回、われわれは抗 f 抗体同定と適合血検索を

目的とし、in vivo f 抗原陽性血球寿命試験を施行し、IgM 優位抗 f 抗体の臨床的評価をなしうる機会を得たので報告する。

症 例

患者は腰痛（腰部脊柱管狭窄症）のため手術を予定していた69歳男性である。17歳時肺門リンパ節炎（結核）、20歳時虫垂炎手術、30歳から40歳にかけて痔の手術を6回施行。何れの時にも輸血はされていない。1986年68歳時インポテンシーのため東邦大泌尿器科を受診したが、手術はしていない。この際抗 f 抗体を有していることが疑われ、大阪府赤十字血液センターを経由し、英国 MRC

表1 各種O型血球との反応性 (1987. 9. 3採取検体)

	食塩水法(室温)		プロメリン 一段法(37℃)	アルブミン(37℃) +抗グロブリン法
	10分	30分		
Rh 式血液型				
R ₁ R ₁ (CCDee)f(-)	0	0	0	0
R ₂ R ₂ (ccDEE)f(-)	0	0	0	0
Ror(ccDee)f(+)	0	1+	2+	0
r'r(Ccdee)f(+)	0	0	0	0
r'r(ccdEe)f(+)	0	0	1+	0
rr(ccdee)f(+)	0	1+	2+	0

Blood Group Unit (Dr P. Tippett) に同定を依頼した。そこでは同種抗体の存在を認めるものの特異性は決定できないとの報告であった。今回腰椎手術を予定するに当たり、不規則性抗体の同定を目的として当輸血部を受診した。

血液検査・生化学検査では特に異常を認めなかった。血液型はAB, CCDee, MMss, Le (a-b+), Jk (a-b+), Fy (a+b+), Xg^a (+), Wr^a (-), LKE (-) であった。

結 果

表1に各種Rh式血球との反応性を示した。ceハプロタイプをもたない血球とは陽性反応を示さない。またceハプロタイプをもつ血球でもC因子がある時は反応性が著減し、E因子がある血球との反応性も低下した。ce因子がホモ接合体血球には強い反応性を呈した。食塩水法では10分間インキュベーションでは凝集が観察されないが、30分間インキュベートするとce因子ホモ接合体血球では凝集が現われた。また酵素法では陽性反応を認めたが、アルブミン・クームス法では凝集を認めなかった。直接グロブリン試験は陰性であった。

表2-1には至適温度を示した。低温ほど凝集力価は高く、プロメリン2段法で37℃では反応性が最も低くなるのを観察し、その力価は8倍であった。表2-2に検査法による力価の差を示した。酵素法(プロメリン法)で最も強い反応性を呈した。

以上の結果から当輸血部にも東邦大学受診時と同様な抗f抗体の存在が疑われた。

当初英国 MRC Blood Group Unit (Dr P.

表2-1 抗体の性質 (温度による力価差)

4℃: ×128*
15℃: ×16
22℃: ×16
27℃: ×16
30℃: ×16
37℃: ×8

*但し、自己血球も凝集

(標的細胞: O型 rr (ccdee)
方法: プロメリン2段法
1987. 9. 7採取検体)

表2-2 抗体の性質 (検査法による力価差)

食塩水法(室温)	×1
アルブミン法(37℃)	<×1
アルブミン(37℃)+抗グロブリン法	<×1
プロメリン37℃2段法	×16
プロメリン37℃+抗グロブリン法	×8

(標的細胞: O型 rr (ccdee)
1987. 9. 7採取検体)

Tippett)は抗f抗体との日本からの同定結果に賛成しなかったこと、患者は自己血輸血に否定的であったことに加え、抗体は30℃以上でも反応するが低温に至適温度があったこと、などからこの患者が保有する抗体の同定と臨床的意義の評価を目的にin vivo クロスマッチを施行することにした。

図1に⁵¹Crで標識したf抗原陽性血球投与後の経時的な放射能曲線を示した。輸注後13日目まではほぼ正常パターンを描いていたが、18日後より急速な放射能の低下を認め、27日後には放射能はほぼ0に近くなり、二相性の赤血球寿命曲線が描かれた。

図1 f陽性血球の寿命試験
AB型ccdee濃厚赤血球20mlに⁵¹Cr 100μciを加え、37℃30分間インキュベートして標識した後、Vitamin C 50mgを加えた。生食で洗浄の後、患者に輸注し経時的に採血し、放射活性を測定した。

表3 抗体価の経時変化

Day	抗体力価	
	未処理血清	DTT 処理血清
-131	× 8	< ×2
0*	× 8	NT**
+13	×16	NT
+18	×32	NT
+22	×64	NT
+34	×32	×4
+91	×16	×4

*1987. 1. 12にAB型ccdee標識血球15mlを輸注し、赤血球寿命試験を施行。
**NT：検査せず
〔標的細胞：O型rr(ccdee)〕
〔方法：プロメリン2段法37℃〕

同時に抗体力価の変動を観察した(表3)。赤血球寿命試験施行前はプロメリン二段法で8倍の力価で、DTT 処理にて抗体活性は消失し易く、2倍希釈で陰性で、IgM 優位の抗体であった。しかし15mlのf抗原陽性血球輸血後、抗体価は徐々に上昇し、輸血後22日目で64倍(プロメリン法)まで凝集陽性であった。91日目には16倍に低下した。DTT 処理に抵抗性の抗体活性は4倍力価で34日目、91日目に測定しえた。なお一連の経過中に発熱・悪感などの症状は認めていない。

これらの成績から患者の保有する同種抗体は抗f抗体で、輸血副作用を起こしうると判断され、適

合血を用意したが、手術は無輸血で終了した。

考 案

f抗原はRh遺伝子複合体がcDeかcdeの場合、つまりcとe遺伝子が同じ染色体にあるときに産生される複合抗原と考えられている²⁾。f抗原の抗原性は弱く、殆ど抗f抗体は大量または頻回輸血患者に認められている¹⁾⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾。多くは抗K、抗Sなどと共存した複合抗体の一つとして見出された¹⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。しかし、抗f抗体が関与する抗原抗体反応は血管外溶血副作用をひき起こし、それは比較的重症になり易い⁵⁾¹¹⁾と考えられる。

また妊娠分娩も抗f抗体産生の原因となりうる¹¹⁾が、自己抗体を除いて、輸血歴、妊娠歴のない患者に抗f抗体産生を見た例は見当らない。この患者は虫垂炎手術、6回の痔の手術で入院の既往は多いが、これらの手術は比較的小手術に属し、患者自身が言うように輸血歴は無いと考えるのが妥当である。また抗体の性状も低温域で良く反応し、抗グロブリン法で反応せず、生食法と酵素法で反応したが、DTT 処理にて活性消失をみたことから保有する抗体は殆どIgM分画に属することになり、これも自然抗体の性格に合致する。

珍しい特異性を呈す抗体なので1986年東邦大から大阪府赤十字血液センターを介してMRC Blood Group Unitに検体が送付されたが抗f抗体としての特異性決定には当初賛意を得られなかった。1987年に腰椎手術を予定するにあたり、抗体の同定と適合血検索のためin vivo適合試験を施行した。赤血球寿命試験にはf抗原陽性血を選択した。この赤血球が正常寿命を示せば、必ずしも適合血を用意しなくてもよくなるからである。

その結果、輸血後2週までは正常に近い赤血球寿命であったが、その後急速な輸注血球の除去を観察した。それに伴ない抗体価も8倍から32倍まで上昇し、またDTTに抵抗性のあるIgG抗体も出現した。これらの所見から患者が保有する抗体は抗f抗体である可能性が高く、また自然抗体とは言え、血管外溶血を惹起しうる、輸血の際に無視しえない抗体であると判断された。また新たに福島医大からMRCに送付した検体により、パネ

ルセルスタディなどを再検してもらった結果も抗 f に一致するとの内容であった。

吉田ら⁸⁾は多量の輸血を受けた18歳の日本人男性に我国で最初に抗 f 抗体を産生した症例を報告している。それによれば抗 f 抗体は ABO 適合 D 陽性血球の9.0%を凝集し、凝集した血球の Rh 表現型は CcDee, ccDEe, CcDEe であったという。また松尾ら⁹⁾はオートアナライザー法によるのみ検出が可能であった IgG 抗 f 抗体を報告した。

今回のわれわれのデータのうち C 因子や E 因子が存在する血球との反応性は減弱する現象を認めた。Rh 抗原は、一般に量的効果が存在することが知られ¹¹⁾¹²⁾、f 抗体との反応性は f 抗原(=シス ce) 量の影響を受ける²⁾⁹⁾¹¹⁾と報告されていることで説明されうる。

ま と め

輸血歴のない69歳男性に IgM 優位の抗 f 抗体が見い出された。抗体は酵素法で検出されるが抗グロブリン法では陰性であった。

⁵¹Cr 標識 f 陽性血を用いて生体内適合試験を施行した。輸注13日まではほぼ正常の減衰パターンであったが、18日目より急速な除去が観察された。抗体価も32倍～64倍まで上昇し、DTT 処理に抵抗性の IgG 抗体も出現した。

以上より自然抗体の抗 f 抗体も輸血の際には臨床的意義を有し、溶血副作用の原因になりうると推定される。

謝辞：抗体同定と検体送付をしていただいた大阪府赤十字血液センターの瀬尾たい子、大久保康人の両先生、および MRC Blood Group Unit の Dr P. Tippett と C. Lomas 女史、また当大学核医学 宏治先生と鈴木 晃技師に感謝いたします。

文 献

- 1) Rosenfield, R.E., Vogel, P., Gibbel, N., Sanger, R. and Race, R.R.: A "new" Rh antibody,

- anti-f. Brit. Med. J., i: 975, 1953.
- 2) Lucia, S.P., Wild, G.M. and Hunt, M.L.: Anti-f sensitization detected by an acidified indirect Coombs test. Vox Sang., 5: 377-372, 1960.
- 3) Meara, J.F., Hoffman, G.C. and Hewlett, J.S.: Autoimmune Hemolytic anemia associated with anti-f: Report of a case. Transfusion, 6: 48-50, 1966.
- 4) O'Reilly, R.A., Lombard, C.M. and Azzi, R.L.: Delayed hemolytic transfusion reaction associated with RH antibody anti-f: First reported case. Vox Sang., 49: 336-339, 1985.
- 5) Levine, P., White, J., Stroup, M., Zmijewski, C. M. and Mohn, J.F.: Haemolytic disease of the newborn probably due to anti-f. Nature, 185: 188-189, 1960.
- 6) Freda, V.J., D'Esopo, D.A., Rosenfield, R.E. and Harber, G.V.: Erythroblastosis due to anti-RH 6. Transfusion, 3: 281-282, 1963.
- 7) Jones, A.R., Steinberg, A.G., Allen, F.H. Jr., Diamond, L.K. and Kriete, B.: Observation on the new Rh agglutinin anti-f. Blood, 9: 117-122, 1954.
- 8) 吉田久博, 山下紀美子, 伊藤和彦, 内野治人: 多量輸血により抗 f, 抗 S 抗体を産生した1症例. 日輸会誌, 31: 122-125, 1985.
- 9) 松尾裕子, 島村直子, 西村要子: 抗 f の1症例. 衛生検査, 36: 382, 1987.
- 10) Grundorfer, J., Kopchik, W., Tippett, P. and Sanger, R.: Anti-f in the serum of a CDe/cDE person: The second example. Vox Sang., 6: 618-619, 1961.
- 11) Spielmann, W., Seidl, S. and von Pawel, J.: Anti-ce (anti-f) in a CDe/cD-mother, as a cause of haemolytic disease of the newborn. Vox Sang., 27: 473-477, 1974.
- 12) Mollison, P.L., Engelfriet, C.P. and Contreras, M.: The Rh Blood group system. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 8th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987, pp. 194-266.