症 例

抗 Jk^a自己抗体を認めた Sjögren 症候群の 1 症例

武井 由美¹⁾ 栗原 淳¹⁾ 田中 喜幸¹⁾ 内藤 昭貴²⁾
小林 勲²⁾ 田村 康二²⁾ 鈴木 典子³⁾

¹⁾山梨医科大学輸血部, ²⁾山梨医科大学第2内科, ³⁾山梨県赤十字血液センター

(平成3年3月23日受付)

AUTOANTI-Jk^a ANTIBODY IN A PATIENT WITH SJÖGREN SYNDROME

Yumi Takei¹⁾, Atsushi Kurihara¹⁾, Yoshiyuki Tanaka¹⁾, Akiyoshi Naitou²⁾, Isao Kobayashi²⁾,
Kouji Tamura²⁾ and Noriko Suzuki³⁾

¹⁾Blood Transfusion Service, Yamanashi Medical College

²⁾Second Department of Internal Medicine, Yamanashi Medical College

³⁾Yamanashi Red Cross Blood Center

A 43-year-old woman presented with thrombocytopenia and a positive direct antiglobulin test, and was found to have an antibody with anti-Jk^a specificity in her serum and elute. Her red blood cells treated with chloroquine were typed as Jk (a+b+) and absorbed the antibody. And she had never had a blood transfusion, not taken any drugs. She was diagnosed as Sjögren syndrome and had no clinical or hematologic evidence of hemolytic anemia. The titration of autoantibody was 8 in her serum and 4 in her elute and was non reactive after treatment with 2-mercaptoethanol. Class and subclass of the antibody was determined as IgG₁.

Through the clinical course in this case, thrombocytopenia was improved without any treatments, titration of antibody was almost no change and any signs of hemolysis were not found. Autoanti-Jk^a antibody was not common and we were aware of only 13 previously reported examples.

はじめに

1951年 Allen ら¹⁾が, 新生児溶血性疾患の児を分娩した Kidd 婦人の血清中に, 抗 Jk^a抗体を発見し, さらに1953年 Plaut ら²⁾が, これと対立する抗 Jk^b抗体を輸血副作用患者血清中に発見したことから, 両抗体により分類される血液型が Kidd 式血液型と命名された。これらの抗 Jk^aと抗 Jk^b抗体は, 血液型不適合妊娠や不適合輸血を契機に検出され, 溶血性輸血副作用, 特に遅発性溶血性輸血副作用に関与することで有名である。しかし, 自己抗体としての報告は, 非常に稀である。

今回我々は血清中及び血球解離液中に抗 Jk^a自己抗体を検出した Sjögren 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 43歳, 女性, 主婦。

主訴: 口腔内乾燥感。

既往歴: 昭和63年, 両眼網膜剝離にて手術療法をうける。

輸血歴: なし。

薬剤歴: 特になし。

妊娠歴: 3回。何れも正常分娩。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和55年頃より歯の多発を自覚。

平成元年より口腔内乾燥感が出現。平成2年1月の検診にて, 血小板減少 (Plat. 55,000/ μ l) を指摘された。平成2年3月12日精査目的にて, 当科入院となった。

入院時身体所見: 身長156cm, 体重54kg, 体温36.0℃, 血圧124/70mmHg, 脈拍60/分, 整。結膜に貧血, 黄疸を認めない。リンパ節は触知せず, 耳下腺の腫脹を認めない。口腔内に, 粘膜の乾燥,

表1 検査成績(1)

〈末梢血〉		〈生化学検査〉	
RBC	446×10 ⁴ /μl	TP	7.4 g/dl
Hb	14.3 g/dl	Alb.	60.7 %
Ht	42.6 %	α ₁ -gl.	2.9 %
Plat.	95×10 ³ /μl	α ₂ -gl.	8.0 %
WBC	3900 /μl	β-gl.	7.4 %
band	7 %	γ-gl.	21.0 %
Seg	43 %	Ch-E	0.91 ΔpH
Mono	1 %	ZTT	14.8 U
lymph	49 %	TTT	5.7 U
Reticulocyte	0.3 %	T.Bil.	0.6 mg/dl
		D.Bil.	0.1 mg/dl
〈骨髓〉		ALP	90 U/l
NCC	61×10 ³ /μl	γ-GTP	10 U/l
Mgk	32 /μl	LDH	268 U/l
Myeloid	50.0 %	GOT	15 U/l
Erythroid	27.2 %	GPT	11 U/l
Lymphocyte	17.2 %	BUN	19 mg/dl
Monocyte	4.0 %	Crtn.	0.6 mg/dl
M/E=1.84		UA	3.7 mg/dl
〈凝固検査〉		TG	41 mg/dl
PT	15.3 sec.	T-Chol.	123 mg/dl
	97.2 %	Glu.	81 mg/dl
aPTT	61.0 sec.	血清 Hemoglobin	8 mg/dl
Fibg.	257.5 mg/dl	血清 Haptoglobin	152 mg/dl
〈検尿〉		Ham 試験	陰性
occult blood	(-)	Sugar-Water 試験	陰性
urobironogen	(±)	ESR	11 mm/1 hr

表2 検査成績(2)

〈血清免疫学的検査〉	
CRP	<0.3 mg/dl
Wa-R	(-)
RA	1(+)
RAHA	80 倍
直接クームス	1(+)
間接クームス	2(+)
IgG	2147 mg/dl
IgA	190 mg/dl
IgM	145 mg/dl
C ₃	52 mg/dl
C ₄	16 mg/dl
CH ₅₀	29.3 U/ml
〈Sjögren 症候群関連検査〉	
Schirmer 試験	右, 左眼とも 10 mm/hr
ガム試験	4 ml/10 min.
Rose bengal 試験	陰性
蛍光色素試験	陰性
免疫複合体 (Clq 法)	<10.0 μg/ml
抗核抗体	160 倍 (speckled type)
LE test	陰性
抗 SS-A 抗体	256 倍以上
抗 SS-B 抗体	陰性
抗 dsDNAIgG 抗体	2 U/ml
抗 Sm 抗体	陰性
抗 RNP 抗体	陰性
抗血小板抗体	陰性
PAIgG	193.0 ng/10 ⁷ cells
Lupus anticoagulant	陽性
抗 cardiolipin 抗体 (IgG, IgA, IgM)	いずれも陰性

舌の軽度萎縮, う歯多数を認めた。心尖部にII度の収縮期雑音を聴取した。肺音は正常。肝, 脾, 腎は触知せず。関節腫脹なく, 出血症状を認めない。神経学的には, 異常を認めない。

診断および経過: 表1に示す様に末梢血液検査では, 血小板の軽度低下を認めたが, 赤血球数, 白血球数は正常で血液像にも異常を認めなかった。骨髓検査においても, 有核細胞数, 巨核球数は正常で, 特に異常細胞は認められず, 骨髓産生障害の所見は認められなかった。生化学検査ではγ-globulinの増加, ZTTの高値を認め, 血清免疫学的検査(表2)において, IgGの増加, RA因子陽性, RAHA 80倍, 抗核抗体160倍(Speckled type), 抗SS-A抗体陽性, C₃およびCH₅₀の軽度低下, PAIgGの増加が認められ, さらに直接, 間接抗グロブリン試験が陽性を示した。また凝固学

的検査においてaPTTの延長を認め, Lupus anticoagulantが陽性を示し, これらの検査所見と臨床症状からSjögren症候群が疑われた。

Sjögren症候群に関する検査では, ガム試験は低下を認め, 下口唇の生検で唾液腺組織に導管周囲のリンパ球, 形質細胞浸潤と, 小葉内の線維化を認めた。さらに唾液線シンチでは, 両側の耳下腺および顎下腺への集積は非常に低下していた。耳下腺造影では腺腔の拡張が不良であったが, 典型的apple tree appearanceは認められなかった。Schirmer試験は低下していたが, Rose bengal試験, 蛍光色素試験は陰性で, 乾燥性角結膜炎の所見は認めなかった。

以上の所見より, 厚生省シェーグレン病調査研究班の診断基準を満たし, Sjögren症候群と診断

した。

本例では貧血を認めず、血清 Hemoglobin, Haptoglobin, Bililubin 値は正常で溶血を示す所見は認められなかった。

患者の一般状態は良好で特に治療も必要とせず自覚症状の改善、血小板数の増加を認めたため経過を観察している。

検査成績

入院時における患者赤血球の直接抗グロブリン試験は、広範囲クームス(2+)、抗 IgG(2+)、抗補体(−)であり、患者血清中の不規則抗体スクリーニングでは、間接抗グロブリン法のみ陽性に反応する抗体が認められたが、食塩水法、アルブミン法、酵素法では反応が認められなかった。表3に示す様に市販のパネルセル(Ortho社)を用いて、患者血清中の抗体同定検査を実施したところ、11種類の赤血球のうち Jk(a+)の血球7種類と反応し、Jk(a−)の血球4種類とは反応を示さなかった。また DT 解離液(Ortho社)を使って得られた患者血球解離液は、やはり Jk(a+)の血球とのみ反応したことから、患者血清中及び患者血

球解離液中の抗体は抗 Jk^a抗体と同定された。Jk(a+b−)血球を用いた抗 Jk^a抗体の抗体価は血清中で4倍、解離液中で2倍であり2ME処理後も失活しなかった(表4)。抗血清を用いた膜結合蛋白の解析結果も Immunoglobulin class は IgG, subclass は IgG₁であった(表5)。

患者赤血球をクロロキン2リン酸塩溶液で処理し、直接抗グロブリン試験が陰性化したことを確かめた後、この赤血球を用いて血液型の検査を行ったところ、患者の血液型は、A₁B, NNss, P₂, CcDEe, Lu(a−b+), kk, Le(a+b−), Fy(a+b−), Jk(a+b+), Di(a−b+), Jr(a+), Xg(a−)であった。患者の Kidd 式血液型については、市販の3社の抗血清との反応から Jk(a+b+)と思われた(表6)。さらにクロロキン処理自己血球1容に自己血清1容を加え、37℃で30分感作させた後、血清上清をパネルセルにかけると、陰性になった。また、この吸収赤血球を DT 解離すると、解離液中に抗 Jk^a抗体が認められたことから、本抗体は自己抗体であると判定した。尚、本試験に用いた患者血液は、採血後冷蔵庫保存せず、すぐ検査に用いた。

抗 Jk^a自己抗体は特に大きな抗体価の変化もなく終始2〜8倍を推移し、目だった変動は示さず

表3 パネルセルによる抗体同定検査

赤血球型	解離液	血清
1. R _{w1} R ₁ (Jk(a+b+))	2+	1+
2. R ₁ R ₁ (Jk(a−b+))	−	−
3. R ₂ R ₂ (Jk(a−b+))	−	−
4. R ₀ r (Jk(a+b+))	2+	1+
5. r'r (Jk(a+b+))	2+	1+
6. r''r (Jk(a−b+))	−	−
7. rr (Jk(a+b+))	2+	2+
8. rr (Jk(a−b+))	−	−
9. rr (Jk(a+b−))	2+	2+
10. rr (Jk(a+b−))	2+	2+
11. R ₁ r (Jk(a+b−))	2+	1+

表4 2MEによる抗 Jk^a抗体価の変化

	赤血球型	
	Jk(a+b−)	Jk(a+b−)
解離液	2	2
解離液+2 ME	2	
血清	4	4
血清+2 ME	4	

表5 患者赤血球の直接抗グロブリン試験

Polyspecific AHG	陽性 2+
Anti-IgG	陽性 1+
IgG ₁	陽性 1+
IgG ₂	陰性
IgG ₃	陰性
IgG ₄	陰性
C ₃ d	陰性
C ₄ d	陰性

表6 患者赤血球の Kidd 式血液型検査

	患者血球	コントロール血球		
		Jk(a+b+)	Jk(a−b+)	Jk(a+b−)
抗 Jk ^a 血清	A	1+	2+	−
	B	w+	3+	−
	C	w+	1+	−
抗 Jk ^b 血清	A	1+	2+	−
	B	2+	1+	3+

図1 臨床経過

持続的に検出されている。また溶血所見も認められていない(図1)。

考 察

赤血球自己抗体は、すべてのパネルセルと反応する汎反応性のものが多く、特異性を示すものとしてはRh式血液型抗原に対するものが多いと報告されており、その他の血液型に特異性を示すものとしては、MNSs, Kell, Kidd, Xg, P, Wr^{b2)}

などが報告されているが、極めて稀である。

我々が文献を検索し得た限りでは、抗Jk^a自己抗体の報告は、表7に示すように13例報告されており、これらを大別すると、①薬剤起因性溶血性貧血症例が2例で、1977年にPatten⁴⁾が α -methyldopa投与患者血清中に、また1984年にはSosler⁵⁾が、Chlorpropamide投与患者血清中に抗Jk^a自己抗体を、報告している。これらの症例は、何れも薬剤を中止した時点で、患者の溶血所見は改善されている。②特発性自己免疫性溶血性貧血症例は、1954年にVan Loghem⁶⁾が悪性貧血患者に、1987年には近平⁷⁾が、さらに1988年のGanly⁸⁾がEvans' syndrome患者血清中に認めた3例である。③感染症後自己免疫性溶血性貧血症例は、1983年のStrikas⁹⁾がLegionella pneumophilaの肺炎患者に、また1987年Sander¹⁰⁾が上気道感染後の幼児の2例にそれぞれ抗Jk^a自己抗体を認めている。④1982年にJudd¹¹⁾がReye's syndrome患者、火傷患者、妊婦の3症例に、parabenを含む溶液を用いたLiss法で患者血清中に抗Jk^a自己抗体を、また同じ1982年にHalima¹²⁾がクローン病患者に、methyl esters of hydroxybenzoid溶液を用いたLiss法で抗Jk^a自己抗体を報告している。⑤健康人については、1976年Holmes¹³⁾が健常献血者、1980年にはIssit¹⁴⁾が妊娠中の健常女性にと計2例を報告している。これら13例を溶血の有無で分けると、溶血を認める症例が7例、溶血を認めない症例が6例であった。

表7 抗Jk^a自己抗体報告例

発 表 者	年代	症 例	溶 血
van Loghem ら	1954	出産後の悪性貧血患者	+
Holmes ら	1976	健常献血者	-
Patten ら	1977	α -methyldopa 投与患者	+
Issit ら	1980	妊娠中の健常女性	-
Judd ら	1982	paraben 溶液中の反応 (3 例)	-
Halima ら	1982	methyl esters of hydroxybenzoic acid 溶液中の反応	-
Strikas ら	1983	Legionella pneumophila 肺炎患者	+
Sosler ら	1984	chlorpropamide 投与患者	+
近平 ら	1987	特発性自己免疫性溶血性貧血患者	+
Sander ら	1987	上気道感染後の幼児	+
Ganly ら	1988	Evans' syndrome 患者	+

今回我々が経験した1症例は、膠原病(Sjögren症候群)に合併して抗Jk^a自己抗体が認められた症例であるが、患者には原因となるような薬剤の服用はなく、また経過中溶血の所見も認めておらず、このような症例は今までに報告されていない。

抗Jk^a自己抗体が患者血清中、及び患者血球解離液の両方に検出されているにも関わらず、経過中溶血の所見を認めていない点が非常に興味深く、今後抗Jk^a自己抗体の抗体価との関連あるいは補体活性との関連を検討する必要があると考えられた。

結 語

Sjögren症候群患者で血清中及び血球解離液中に抗Jk^a自己抗体を認め、経過中溶血を認めない非常に稀な症例を経験した。本抗体の産生は、病歴、輸血歴、薬剤歴などから推測して、自己免疫疾患が原因と考えられる。

謝辞：IgGサブクラスを検査していただいた大阪赤十字血液センターの永尾暢夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Allen, L.K.F.H. Jr., Diamond, L.K. and Niedziela, B.: A new blood group antigen. *Nature* *Cap.*, 167: 482, 1951.
- 2) Issitt, P.D., Pavone, B.G., Goldfinger, D., Zwickler, H., Issitt, C.H., Tessel, J.A., Kroovand, S.W. and Bell, C.A.: Anti-Wr^b, and other autoantibodies responsible for positive direct antiglobulin tests in 150 individuals. *Br. J. Haematol.*, 34: 5-18, 1976.
- 3) Degnan, T.J. and Rosenfield, R.E.: Hemolytic transfusion reaction associated with poorly detectable anti-Jk^a. *Transfusion* *Philod.*, 5: 245-247, 1965.
- 4) Patten, E., Beck, C.E., Scholl, C., Stroope, R.A. and Wukasch, C.: Autoimmune hemolytic anemia with anti-Jk^a specificity in a patient taking aldomet. *Transfusion*, 17: 517-520, 1977.
- 5) Sosler, S.D., Behzad, O., Garratty, G., Lee, C.L., Postoway, N. and Khomo, O.: Acute hemolytic anemia associated with a chlorpropamide-induced apparant auto-anti-Jk^a. *Transfusion*, 24: 206-209, 1984.
- 6) Van Loghem, J.J. and Van Hart, M.: Varieties of specific autoantibodies in acquired hemolytic anemia. *Vox Sang.*, 4: 2-11, 1954.
- 7) 近平佳美, 中山憲一, 栗田哲司, 松尾武大: Jk^a自己抗体(IgG₁)が検出されたAIHAの1症例. *日輸血会誌*, 33: 532-534, 1987.
- 8) Ganly, P.S., Laffan, M.A., Owen, I. and Hows, J. M.: Auto-anti-Jk^a in Evans' syndrome with negative direct antiglobulin test. *Brit. J. Haematol.*, 69: 537-539, 1988.
- 9) Strikas, R., Seifert, M.R. and Lentino, J.R.: Autoimmune hemolytic anemia and *Legionella pneumophila*. *Ann. Intern. Med.*, 99: 345, 1983.
- 10) Sander, R.P., Hardy, N.M. and Van Meter, S. A.: Anti-Jk^a auto-immune hemolytic anemia in an infant. *Transfusion*, 27: 58-60, 1987.
- 11) Judd, W.J., Steiner, E.A. and Cochran, R.K.: Paraben-associated auto-Jk^a antibodies. *Transfusion*, 22: 31-35, 1982.
- 12) Halima, D., Garratty, G. and Bueno, R.: An apparent anti-Jk^a reacting only in the presence of methylesters of hydroxybenzoic acid. *Transfusion*, 22: 521-524, 1982.
- 13) Holmes, L.D., Pierce, S.R. and Beck, M.: Autoanti-Jk^a in a healthy blood donor. *Transfusion*, 16: 521, 1976.
- 14) Issitt, P.D., Pavone, B.G., Frohlich, J.A. and McGuire-Mallory, D.: Absence of autoanti-Jk^a as a component of anti-dl. *Transfusion*, 20: 733-736, 1980.