症 例

輸血後の Kidd 抗体による溶血性貧血の 1 例

大阪市立大学医学部第 1 外科（主任：梅山 馨教授）

島 山 元* 吉 川 和 彦 田 中 純 一

由 井 三 郎 山 下 隆 史 紙 野 建 人

梅 山 馨**

同 輸血部 村 井 順一郎 黒 木 哲 夫

HEMOLYTIC ANEMIA ASSOCIATED WITH ANTI-KIDD ANTIBODY
AFTER BLOOD TRANSFUSION—A CASE REPORT—Gen HATAKEYAMA, Kazuhiko YOSHIKAWA, Junichi TANAKA, Saburo YUI,
Takafumi YAMASHITA, Kenjin KAMINO and Kaoru UMEYAMA

1 st. Department of Surgery, Osaka City University School of Medicine

(Director: Prof. Kaoru Umeyama)

Junichiro MURAI and Tetsuo KUROKI

Division of Blood Transfusion, Osaka City University School of Medicine

① 輸血後に不規則抗体が出現し、溶血性貧血を呈することは比較的稀とされている。

② われわれは特発性門脈圧亢進症（IPH）の食道静脈瘤に対し経腹的食道離断術兼摘脾術を行ない、その際2,000mlの輸血を行なった後に、極めて珍らしい Kidd 抗体（抗 JK^b）が出現し、術後溶血性貧血を併発した症例を経験した。

③ 現在までにかかる不規則抗体は10数種類が知られているが、このうち Kidd 抗体は本邦においては1970年から1979年までの10年間で、われわれの集計したかぎりでは10例の報告が見られるにすぎず、極めてまれなものと思われる。

④ このような輸血後の不規則抗体の出現による溶血を避けるためには、輸血前にかかる抗体の存在することも考慮して、不規則抗体のスクリーニングを必ず行なうべきであると思われる、若干の文献的考察を加えて報告した。

緒 言

輸血後に不規則抗体の出現によって溶血性貧血が出現することは比較的稀なものとされている。われわれは特発性門脈圧亢進症（以下 IPH と略す）の食道静脈瘤に対し経腹的食道離断術兼摘脾術をおこない、その際に、2,000ml の大量輸血を行なった後に、日本人では極めてめずらしいといわれている Kidd 抗体が出現し、溶血性貧血を併発した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：56歳，女性，主婦。

主訴：吐血。

家族歴：母が胃癌にて死亡。他に特記すべき事項はない。

既往歴：46歳時、右乳癌にて定型的乳房切断術を受け、その際、量は不明であるが輸血を受けた。その後、肝炎を併発し、約1ヵ月間の加療にて軽快している。

現病歴：約20年前、野外作業中に量は不明であるが吐血した。しかし特に治療を受けず放置していた。昭和48年再度吐血があり、某病院へ入院し、保存的治療にて軽快した。昭和55年9月1日、大量の吐血下血が

* 臨床研究医 ** 直接指導者

あり、某病院へ緊急入院し、肝硬変の診断にて保存的療法を受け9月18日退院した。その後、特に愁訴なく経過していたが、精査目的にて当院第三内科を受診した。検査の結果、脾腫、胆石症、食道静脈瘤を指摘され、昭和56年2月13日に手術目的にて当科へ入院した。

入院時所見：体格栄養中等度、意識清明、表在リンパ節は触知せず、眼瞼結膜は軽度貧血がみられ、眼球結膜は黄染なく、胸部では右胸壁に定型的乳房切断術による瘢痕をみとめる以外理学的所見上異常を認めなかった。腹部では脾臓は触知せず肝臓は剣状突起下約二横指触知した。

入院時検査成績は表1のごとくで赤球数397万、白血球数2,900、血小板数11.7万と汎血球減少がみられた。

肝機能検査ではICGがやや高値を示した以外に異常所見はみとめられなかった。又、軽度の腎障害を認めたが、心肺機能に異常は認めなかった。

血液型はO型Ph(D)陽性で、クームス試験は直接、

間接共に陰性であった。また術前抗体スクリーニングにて不規則抗体は検出されなかった。

食道胃腸透視では、食道上部まで達する屈曲蛇行する著明な静脈瘤を認めた(図1)。また内視鏡検査では、食道中部まで達する3~4条の食道静脈瘤がみられ、Cherry red, Hematocystic spot, を中心とするRed color signも認められた。

以上より食道静脈瘤を伴うIPHの診断にて昭和56年3月6日経腹的食道離断術および摘脾術と胆嚢摘出術を施行した。

開腹時の門脈圧は340mmH₂Oで、摘脾後は270mmH₂Oであった。摘出脾の重量は300gで術中の輸血量は2,000mlであった。術中生検による肝臓の組織所見では偽小葉形成に至らないが、線維化の程度は強く、乙'型肝炎変像を呈し、脾臓は洞増生の所見が認められた。

術後良好に経過していたが、術後7日目頃より貧血

図1 食道胃腸透視では、上部食道まで達する屈曲蛇行する著明な食道静脈瘤を認めた。

表 1 Laboratory findings

Blood analysis			
RBC	397×10 ⁴ /mm ³	γGTP	20mU/mL
Hb	10.6g/dL	LDH	292WU
Ht	32.3%	ICG (15')	16%
WBC	2900/mm ³	Rmax	2.5mg/kg/min
Bas	1.0%	T.G	117mg/dL
Eos	1.0	T.Chol.	156mg/dL
M-bl	0.0	TTT	2.3U
Prom	0.0	ZTT	8.3U
Myel	0.0	BUN	32mg/dL
Meta	0.0	Creatinine	1.9mg/dL
St	13.0	FBS	89mg/dL
Seg	41.0	NH ₃	32μg/dL
Ly	38.0	Electrolyte	
Mon	2.0	Na	138mEq/L
Plasma	0.0	K	4.9mEq/L
Reticulocyte	30%	Cl	103mEq/L
platelet	11.7×10 ⁴ /mm ³	Serological tests	
Blood Chemistry		CRP	—
TP	7.9g/dL	RA	2+
alb	4.4g/dL	Wa-R	+
α ₁ -g/L	3.5%	Hbs-Ag	—
α ₂ -g/L	6.8%	Hbs-Ab	75
β-g/L	12.6%	AFP	4.1
γ-g/L	17.8%	DNA	<40
T.Bil	1.1mg/dL	LE	—
direct Bil	0.6mg/dL	ESR 18mm (1 hr) 49mm (2 hr)	
GOT	33KU	Urinalysis	n.p.
GPT	28KU	Feces Occult blood	+
Al-P	9.7KAU	Parasite	—

表 2 Anti JK^bの抗体価の推移

月日	3. 3	3. 17	4. 10	4. 18	4. 25	5. 7
用いた抗原						
JK ^b	(—)	64	8	2	2	2
JK ^{a+b}	(—)	32	8	2	2	2

* Anti Jk 以外の不規則抗体は検出されなかった

ビリルビン値5.6mg/dlと高値を示し、間接ビリルビン値は3.2mg/dlと溶血性貧血の像を示した(図2)。

術後11日目の抗体スクリーニングにて赤血球 JK^b抗原に対する抗 JK^b抗体が抗体価64倍と高値を示すようになり JK^b抗原陰性の血液のみを600ml 輸血した。この輸血後5日目頃より貧血は改善し、輸血後8日目には、Hb12.7g/dl, 赤血球数413×10⁴/mm³, Ht39.4%と正常域に復した。

一方抗 JK^bの抗体価の推移は、JK^b抗原陰性の血液を輸血後17日目には抗体価が64倍あったものが8倍に、44日目では2倍と低い値を示すようになり、64日目ではわずかに検出される程度の低抗体価となった(表2)。

現在患者は溶血発作は全くなく経過している。

考 察

1901年に Landsteiner がヒトで最初の ABO 式血液型を発見して以来、多くの血液型が発見されてきた。これらのうち ABO 式血液型以外の抗原の種類や抗原

が出現し、また球結膜の黄染も認められるようになった。術後10日目には赤血球数283×10⁴/mm³, Hb8.6g/dl, Ht25.4%となり、400mlの輸血にもかかわらず貧血はあまり改善せず LDH は581WU と上昇し、血中総

図2 臨床経過：術後7日目ごろより貧血が増強し、術後11日目に力価64倍の抗 JK^b抗体が検出された。

表 3 Discovery of main blood group systems*

Blood group system		First examples of antibody defining system		
Name (abbreviation)	Year of discovery	Found in serum of	Detected by	
			Agglutination of red cells in saline	Antiglobulin test
ABO	1901	Normal subjects	Yes	—
Lewis (Le)	1946			
MN	1926	Rabbits injected with human red cells	Yes	—
P	1926			
Rhesus (Rh)	1940	(i) Rabbits and guinea pigs injected with rhesus monkey red cells	Yes	—
		(ii) Transfused patients	Yes	—†
	1941	(iii) Mothers of infants with haemolytic disease of the newborn	Yes	—†
Lutheran (Lu)	1945	Transfused patient	Yes	—
Kell (K)	1946	Transfused patients or mothers of infants with haemolytic disease of the newborn	No	Yes
Duffy (Fy)	1950			
Kidd (Jk)	1951			
Diego (Di)	1955			
Yt	1956			
Xg	1962			
Dombrock (Do)	1965			
Colton (Co)	1967			
Ii	1956	Patients with 'cold' autoimmune haemolytic anaemia	Yes	—

The word 'main' is arbitrary; systems omitted from the table include Au, Sc, Cs, Sd, Bg, Ch, and Wr.
 —: not done, †: The antiglobulin test was introduced into clinical work in 1945; it was soon realized that many Rh antibodies which could be detected by this test would not agglutinate red cells suspended in saline.

*Mollison, P. L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, Blackwell Scientific Publication, P170, 1979より引用

の発現の頻度についても詳しく調べられているが、そのうち臨床上重視されているものは10数種類がある¹⁾(表3)。

これらの抗原のうちで、Kell, Duffy, Kidd, Diego, Yt, Xg, Dombrock, Colton 式血液型は輸血もしくは、母児血液型不適合妊娠によって抗体の産生が見られると言われている。Kidd 式血液型は、1951年に Allen²⁾が、典型的な胎児赤芽球症を呈した児を出産した婦人の血清中に従来見られなかった抗体を発見し、その抗体に対応する抗原としてその婦人の名をとり命名した JK^aと1953年に Plaut³⁾により、JK (a+)の血液型の婦人の血清中に存在する抗体から JK^a抗原が発見されて

以来、Kidd 式血液型は表4のごとく4型にわけられている。

これらの Kidd 抗原の表現型は常染色体上に座を占める優劣のない一対の対立遺伝子である JK^a, JK^bによって支配されており、日本人では、現在までに三型が発見されており、その頻度は、JK (a+b-) 15.9%, JK (a+b+) 44.4%, JK (a-b+) 39.7%, JK (a-b-) 0%とされている(表4⁴⁾)。今回の自験例は JK (a+b-) であった。なお自験例は、Kidd 抗原以外の赤血球抗原は、D, E, c, e, M, P₂の抗原が陽性で、C, N, P₁, Le^a, Le^bの抗原は陰性であった(表5)。

これら ABO 抗原以外の赤血球抗原に対応する抗体

表 4 Kidd 式血液型

血液型 表現型	遺伝子型	血球の反応		頻度(%)	
		抗 Jk ^a	抗 Jk ^b	日本人	白人
JK(a+b-)	Jk ^a Jk ^a	+	-	15.9	26.4
JK(a+b+)	Jk ^a Jk ^b	+	+	44.4	50.0
JK(a-b+)	Jk ^b Jk ^b	-	+	39.7	23.6
JK(a-b-)	Jk ^b Jk ^a	-	-	0	ごく稀

遠山博編「輸血学」より引用

表 5 赤血球抗原

抗原系	C	D	E	c	e	M	N	P ₁	P ₂	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b
症例													
F・Y	0	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+

S. 56・6・15

表 6 日本における Kidd 抗体の出現例 (1970~1979)

年 度	種 類	原 疾 患	報 告 者
1 1970	抗 JK ^a	ITP	熊谷ら ⁸⁾
2 1972	抗 JK ^a	不 明	片野ら ⁹⁾
3 1974	抗 JK ^a	癌 (原疾患 記載なし)	河瀬ら ¹⁰⁾
4 1975	抗 JK ^a	AML	松本ら ¹¹⁾
5 1977	抗 JK ^a	胃 癌	伊原ら ¹²⁾
6 1979	抗 JK ^a	不 明	伊藤ら ¹³⁾
7 1979	抗 JK ^a	不 明	只野ら ¹⁴⁾
8 1979	抗 JK ^a	不 明	富田ら ¹⁵⁾
9 1979	抗 JK ^a	呼吸器感染	伊東ら ¹⁶⁾
10 1979	抗 JK ^a	肺 癌	田中ら ¹⁷⁾
11 1981	抗 JK ^a	IPH	自験例

は一般に不規則抗体と呼ばれており、本邦での報告によるその頻度は、供血者の0.1~0.3%、受血者の1%前後にみられる⁵⁾といわれている。これら多くの不規則抗体の検出例の中で Kidd 抗体が検出される頻度は極めて少なく、0.2~0.7%といわれている。また JK^a抗原、JK^b抗原が陰性の受血者への1回の輸血での免疫成立の頻度は、Williams⁶⁾によると、それぞれ0.07%、0.03%とその頻度は極めて少ないとしている。

Kidd 抗体は抗体産生の機序から見ると、自然抗体ではなく免疫抗体であるが、Polley ら⁷⁾の15例の検討によると、免疫グロブリン分画のうち、12例が IgG、2例が IgM、1例が IgG と IgM の混在であったと報告しているように、ほとんどが IgG に属し、一部 IgM を含んでいると考えられている。反応様式は不完全抗体であり、補体結合性を有し、37℃が反応至適温度の温式抗体で、検出には間接クームス試験が最も良いとされ

ている。しかし凝集反応が弱い場合は fucin もしくは tripsin で処理した後に間接クームス試験を行なうと強い凝集反応が得られる¹⁾といわれている。

本邦における Kidd 抗体の検出報告例は、1970年から1979年までの過去10年間にわれわれが集計しえたかぎりでは10例の報告がみられているにすぎない^{8)~17)}(表6)。このうち抗 JK^aは4例、抗 JK^bは6例で、抗 JK^bの症例がやや多くみられているが Plaut³⁾によると抗 JK^bは抗 JK^aより稀であるとし、かつ他の不規則抗体(抗 E、抗 C、抗 P など)を伴うことが多いとしている。本邦報告例でも、抗 E、抗 C、抗 P などの不規則抗体を伴う例が多いが、自験例は抗 JK^bのみが検出され、他の不規則抗体は検出されなかった。これら Kidd 抗体の検出例は1970年から10年間のうち1979年の報告が10例中5例と半数を占め、不規則抗体スクリーニングが最近積極的に行なわれるようになってきたことをうかがわせ、今後はその検出頻度が増加する可能性があると思われる。また Kidd 抗体と輸血量との関係は、文献上記載の明らかなものについてみると、400ml~4,000ml の範囲であり、特に輸血量との相関はないように思われた。また原疾患との関係でも悪性腫瘍例が多く、免疫学的に不規則抗体が出現しやすいと思われる症例ではなかった。

Kidd 抗体による溶血については、1958年に、Kronenberg²⁰⁾が、抗 JK^aによってヘモグロビン尿を伴う重症の溶血をおこすことを報告し、1959年には Matson²¹⁾が抗 JK^aによって核黄疸を起こすほどの重症の新生児溶血性黄疸の症例を報告している。さらに Dorner²²⁾らは1974年に Kidd 式血液型不適合妊娠による新生児溶血性黄疸16例の報告例を検討し抗 JK^aによるもの12例、抗 JK^bによるもの4例であったとしている。輸血による溶血性貧血としては欧米では抗 JK^aによるものが多く見うけられるが、本邦では伊原ら¹²⁾が、1977年に抗 JK^a+E による溶血の1例を報告している。

輸血による溶血については、Howard¹⁸⁾が1973年に Delayed hemolytic transfusion reaction (遅延型溶血性輸血反応)として報告している。遅延型溶血性輸血反応の臨床症状は、輸血直後はなんら症状を呈さず、数日経過してから急激な血中ヘモグロビン値の低下と、血中ビリルビン値の上昇を認め、顕性黄疸が出現するようになり、まれにはヘモグロビン尿を認めることもある。

かかる Kidd 抗体による溶血は血管内容血という形

をとるといわれ、輸血当時は輸血された赤血球を破壊するのに十分な抗体がなく、数日たってから抗体価が上昇し、抗体で感作された血球が細網内皮系、特に肝臓で処理されることによると考えられている¹⁾¹⁹⁾。

このように Kidd 抗体による副作用については軽症にとどまる症例から重篤な症状をしめす症例まであり、抗体が検出された症例については臨床経過の厳重な follow up が必要であると思われる。

Kidd 抗体も含めた不規則抗体による副作用に対する予防対策は、輸血を施行する予定の患者血清を、パネル血球によってあらかじめ不規則抗体のスクリーニングを行なって、陽性のものはその抗体を同定し、対応抗原が陰性の血液のみを輸血するようにすることが必要である。また、われわれの症例のように術前の不規則抗体のスクリーニングでは、不規則抗体は検出されず、術中輸血によって抗 JK^b が出現したように、一度輸血を行なった症例で再輸血を必要とする際は、不規則抗体の存在を考慮してスクリーニング検査を必ず行なうべきであろう。

結 語

今回われわれは術中術後の輸血の後に極めて稀な Kidd 抗体 (抗 JK^b) の出現による溶血性貧血がみられた1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文要旨の一部は第335回大阪外科集談会で発表した。

文 献

- Mollison, P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, Blackwell Scientific Publication, p. 170, 1979.
- Allen, F.H. Jr, Diamond, L.K. and Niedziela, B.: A new blood-group antigen. *Nature*, 167: 482, 1951.
- Plaut, G., Ikin, E.W., Mourant, A.E., et al.: A new blood group antibody, anti-JK^b, *Nature*, 171: 431, 1953.
- 遠山 博: 輸血学, 中外医学社, 東京, p. 184, 1979.
- 田村 眞, 松田仁志: 輸血と検査—赤血球抗原に対する抗体を中心として—, *内科*, 48: 617—624, 1981.
- Williams, W.J.: Hematology, McGraw-Hill, New York, p. 1272, 1972.
- Polley, M.J.: The role of 19s gamma globulin blood group antibody in the antiglobulin reactions. *Brit. J. Haemat.*, 8: 149, 1962.
- 態谷 崇, 西村要子, 藤江良郎他: 最近経験した抗 JK^a 抗体の1例, *日本輸血学会雑誌*, 17: 89, 1970.
- 片野公子, 山田恵子, 永島重子他: 不規則抗体を証明した例, *新潟県衛生検査技師会誌*, 12: 219—220, 1972.
- 河瀬正晴, 原 功, 望月憲雄: 温性抗 P₁ 抗体と抗 JK^a 抗体の混在例について, *日本輸血学会雑誌*, 12: 17—19, 1974.
- 松本剛志, 渡部和子, 山口英子他: 抗 JK^a の1例, *日赤医学*, 27: 160, 1974.
- 伊原 治, 三芳 端, 古屋清一他: 抗 JK^a 抗体と抗 E 抗体保有患者におこった輸血副作用について, *日本輸血学会雑誌*, 26: 193—194, 1977.
- 伊東満子, 杉山明子, 辻村敦子他: 輸血によって生じたと思われる不規則抗体 JK^b+抗 E+C の1例, *臨床病理*, 27: 713, 1979.
- 只野寿太郎, 南雲文夫, 小島久美子: 臨床検査室における不規則抗体の検出と分析, *臨床病理*, 27: 60—64, 1979.
- 富田忠夫, 大久保康人, 永尾暢夫他: 過去3カ年の供血者, 受血者の不規則抗体について, *衛生検査*, 28: 473, 1979.
- 伊藤圭一, 古川正雄, 岡田博康他: 抗 JK^a 抗体の1例について, *日本輸血学雑誌*, 25: 135, 1979.
- 田中穂子, 棚橋定衛, 椎谷幸子他: 抗 E₁, 抗 Fyb, 抗 JK^b, 抗体を有した1症例並びに過去5年間に於ける抗体検出状況, *日本病院会誌*, 26: 63, 1979.
- Howard, P.L.: Delayed hemolytic transfusion reactions. *Ann. Clds. Lab. Sci.* 3: 13, 1973.
- 遠山 博: 輸血の副作用と対策, *内科*, 48: 612—616, 1981.
- Kronenberg, H., Kooptzoff, O. and Walsh, R.J.: Haemolytic transfusion reaction due to anti-Kidd, *Aust. Ann. Med.*, 7: 34, 1958.
- Matson G.A., Swanson, J. and Tobin, J.D.: Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-JK^a. *Vox sang*, 4: 144, 1959.
- Dorner, I.: Combined maternal erythrocyte autosensitization and materno-fetal JK^a incompatibility, *Transfusion*, 14: 212, 1974.