

Lewis 抗体による不適合輸血の1例について

昭和38年8月28日受付

信州大学医学部法医学教室

(主任:野田金次郎教授)

北 濱 陸 夫

河 端 病 院 (東京・豊島)

国 弘 亮 一 ・ 木 下 宏 夫

On a Case of Lewis Incompatible Transfusion

Mutsuo Kitahama

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. K. Noda)

Ryoichi Kunihiro and Hiroo Kinoshita

Kawabata Hospital, Toshima, Tokyo

まえがき

最近における輸血の普及発達には、目をみはるものがある。

しかし、輸血にはその劇的な医療効果の反面、未だ解決されていない幾多の副作用が存在しており、その究明は目下の急務である。

輸血の副作用のうちでも特に重要なのは、血液型不適合による溶血性の副作用であることはいうまでもない。

この溶血性輸血副作用の発生率は、van Loghem^①の調査によると、欧米においても1,000例の輸血に1回位の割合で起つており、本邦においても、岡本^②、遠山^③等の調査では、A B O式不適合によるものだけで、1,000例~10,000例の輸血に1回位の割合だと云われているし、さらに本邦においては、副作用を起した例でも何等かの手段のもとに、我々の耳目にふれずにすまされてしまう事が可成りある事実を考え合せると、その数は決して少いものではない。

なお、我が国においては、A B O式以外の新しい血液型因子についての検査は、特殊な研究機関以外では余り行われず、新しい因子の不適合による障碍例が未だに症例報告の形で報告されている現状である。

それ故に、今まで原因不明の輸血副作用として処理されていた症例を詳細に検査すると、そのなかにはRh式血液型及びそれに引き続いて発見された新しい血液型因子によるものが相当の例あるのではないかと推測される。

私は今回、Lewis式血液型因子による溶血性の輸

血副作用を経験したので、それについて報告する。

症 例

患者：K. Y., 18才の未婚の女子。

病歴：昭和35年8月、S状結腸イレウスの診断で入院し、手術を行った。

この入院時に、約600ccの輸血を行ったが、副作用はなかつた。

ついで、同年10月30日、イレウスが再発したため、入院して再手術を行った。

この手術の最中に、約1,000ccの輸血が行われたが、全身麻酔下のためか、著明な副作用はなく、単に軽度の血圧下降を示しただけである。

ついで翌日、200ccの輸血を行ったところ、その後間もなく胸内苦悶を訴え、脈膊は頻数微弱となり、チアノーゼを起して、ショック状態となつた。

この場合には、強心剤その他の治療で1~2時間位で回復し、大したことは無かつた。

そこで、3日目に再度輸血を行ったところ、その量約60cc位の時から再び胸内苦悶を訴え、脈膊は頻数微弱となり、チアノーゼを呈し始め、血圧は最高が60以下となつてショック状態となつたので、約100cc位で輸血を中止した。

経過：輸血中止後、患者の全身状態は非常に悪く、暫くショック状態が続いた。

その間、5%ブドウ糖液1,000ccの点滴静注及び強心剤、血圧上昇剤等の注射を行った。

その後、意識は回復して小康を得たが、チアノーゼは残つており、患者の全身状態は余り好転せず、尿の

排出は極度に悪くなり、輸血中止後3時間目に導尿で約30ccの血尿を排したのみで、翌日も一日の全量約300ccしか排出せず、その性状も、破壊された赤血球を大量に含んだ血尿で、蛋白は強陽性であった。

以上の臨床経過よりみて、この患者に起つた輸血副作用は、血液型不適合による溶血性の反応であつて、乏尿はこれがもとで起つてきた腎障害(ローア・ネフロン・ネフローシス)によるものであると考えられた。

その翌日(手術後5日目)も、排尿は全量約600ccのみで、腎機能をPSPの排泄試験で調べてみると、30分で2%, 1時間で20%, 2時間で18%で、2時間の総量は40%となり、非常に低下しており、血中の残余窒素は85mg/dlで、尿毒症への危険性を示してきた。

そこで、東京医科歯科大学泌尿器科の志田助教授(現群馬大学教授)の御指導のもとに、4-Chlorotestosterone acetateを1日50mgづつ10日間連用したところ、第1表に示したように腎機能は割合によく回復し、7日目頃より尿量は2,000cc近く出るようになり、尿蛋白も13日目以降殆ど消失し、24日目に行つたPSP排泄試験では、15分で25%, 30分で30%, 1時間で20%, 2時間で15%で、2時間で全量の90%が排泄されており、血中の残余窒素も21日目には28mg/dlで正常値となつた。

以上のような臨床経過で、この患者は治癒し、40日目に退院した。

さて、この患者に起つた輸血副作用は、臨床的にみて血液型不適合輸血による溶血性の副作用であること

はほと明らかであるが、A B O式血液型は患者も供血者も同じA B型であるので、A B O式血液とは関係がないわけである。

そこで、この溶血性の副作用の原因となつたものが何であるかについて、血液型学的な検索を行つてみた。

検査成績

1) 血液型:

患者 K. Y. の血液型は、AB, MNs(+), QP(+), Le(a-b-), CDe/cDE(Cw-), Fy(a+), Jk(b+), kk である。

唾液中には、A B O型質を分泌しており、分泌型であつた。

2) 各型ヒト血球との反応:

各型のヒト血球を食塩水法、Albumin法、Bromelin法、Ficin法、間接Coombs法の各種の試験方法を用いてK. Y. 血清と反応させてみた。

その結果は、第2表に示す如くで、15例の作用血球のうち、7例がFicin法により強陽性の反応を示した。

そこで、この7例の陽性血球の血液型をみると、A B O式血液型は勿論のこと、MN式、Q式、Rh式の各血液型因子とは全く関係がなく反応していることが判つた。

しかし、Lewis式血液型では、陽性の血球は全てLe(a-b+)型で、Le(a-b-)型及びLe(a+b-)型の血球は全部陰性であつた。

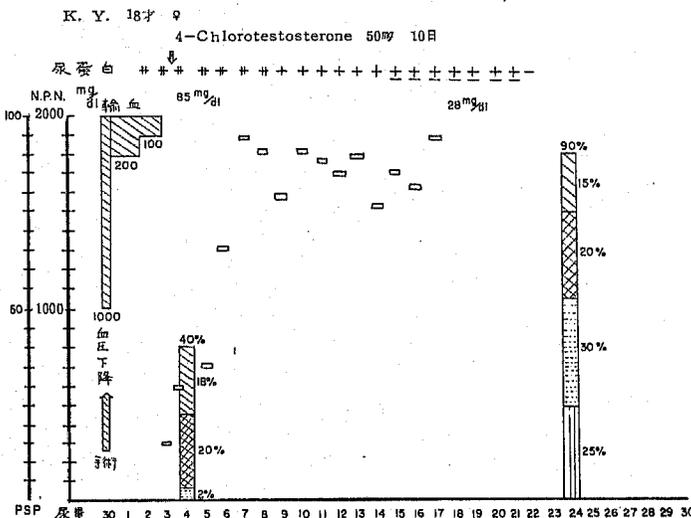
このことから、K. Y. 血清中に含まれている抗体は、Le(b+)血球とだけ反応する抗体で、抗Le^b抗体であると推測された。

なお、この抗体はFicin法でしか陽性の反応を示していないので、この点を更に検討したところ、Trypsin処理血球をK. Y. 血清に感作させて後、抗γ-globulin血清を作用させてみる(Trypsin法+間接Coombs法)と陽性の反応を示してくることが判つた。

この結果、このLe^b抗体はFicin法及びTrypsin法+間接Coombs法でのみ反応する抗体であることが判つた。

3) 各型ヒト血球による吸着試験:

第1表 不適合輸血による急性腎不全



第 2 表

血液型既知血球とKY血清との反応

No.	作用血球 血液型	試 験 方 法				
		食塩水法	Albumin法	間接 Coombs法	Ficin 法	Bromelin 法
1	O. MN. q. CcDee. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
2	O. MN. Q. CcDEe. Le (a+b-)	-	-	-	-	-
3	O. MN. q. CcDEe. Le (a+b-)	-	-	-	-	-
4	O. N. Q. CcDEE. Le (a-b-)	-	-	-	-	-
5	O. MN. Q. CcDEe. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
6	A. N. Q. CCDee. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
7	A. MN. Q. CcDEe. Le (a+b-)	-	-	-	-	-
8	A. MN. Q. CCDee. Le (a+b-)	-	-	-	-	-
9	A. M. Q. CcDEe. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
10	B. MN. q. CcDEe. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
11	B. N. q. ccDEe. Le (a-b-)	-	-	-	-	-
12	B. MN. Q. CcDEe. Le (a+b-)	-	-	-	-	-
13	B. M. q. CcDEe. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
14	AB. MN. q. CCDEe. Le (a-b+)	-	-	-	卅	-
15	AB. MN. q. CcDEe. Le (a+b-)	-	-	-	-	-

各型のヒト血球をもつて、K.Y.血清に対して吸着試験を行った。

吸着方法は、血清に対して等量の血球泥を入れ、37°Cに1時間と氷室に1夜入れて吸着する方法をとつた。

この結果は、第3表に示した如くで、Le (a-b+)型の血球では吸着されるが、Le (a-b-)型及びLe (a+b-)型の血球では、全く吸着されなかつた。

以上の2)及び3)の実験結果より、このK.Y.血清は、抗Le^b抗体を含んでいることが判つた。

第 3 表

各型ヒト血球によるKY血清の吸着試験

判定血球 血清稀釈度 吸着血球		O. Le (a-b+)						O. Le (a+b-)					
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	2	4	8	16	32	1	2	4	8	16	32
1	O. Le (a-b+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	O. Le (a+b-)	卅	卅	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	O. Le (a-b-)	卅	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
4	A. Le (a-b+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	A. Le (a+b-)	卅	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
未 吸 着		卅	卅	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-

4) 凝集素価:

K.Y.血清中の抗Le^b抗体の凝集素価について、試験方法及び作用温度を変えて調べてみると第4表に示した如くであつた。

第 4 表

KY血清の凝集素価

作用血球	検査法	作用温度											
		20°C						37°C					
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	2	4	8	16	32	1	2	4	8	16	32
A. Le (a-b+)	Albumin 法	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	間接 Coombs 法	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ficin 法	+	-	-	-	-	-	卅	+	+	+	-	-
	Trypsin 法+間接Coombs 法	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
O. Le (a-b+)	Albumin 法	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	間接 Coombs 法	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ficin 法	+	-	-	-	-	-	卅	卅	+	+	+	-
	Trypsin 法+間接Coombs 法	-	-	-	-	-	-	卅	+	+	-	-	-

即ち、20°Cの反応温度では、Ficin法で原液でやつと弱く反応する程度で、その他の試験方法では全て陰性であった。

また、37°Cで反応させた場合には、Ficin法で8~16倍の力価を示し、Trypsin法+間接Coombs法で2~4倍の強さであった。

37°Cでも、他のAlbumin法や間接Coombs法では全く陰性であった。

このことから、この抗Le^b抗体はFicin法及びTrypsin法+間接Coombs法でしか反応せず、37°Cで強く反応する不完全抗体であることが判る。

37°Cで強く反応する不完全抗体が患者血清中に存在することから、この患者に起つた溶血性の輸血副作用は、これが原因であることが推測される。

なお、このK.Y.血清を、米国のOrtho研究所のDr. Philip Levineのもとに送つて同定してもらつたところ、やはり抗Le^b免疫抗体であるとの回答を得た。

考 按

1946年A. E. Mourant^④によつて発見され、P. H. Andressen^⑤により体系づけられたLewis式血液型は、いろいろの点で他の血液型と異つた特別な性質をもっている。

例えば、陽性及び陰性血球の発現頻度をみると、生後1年未満の乳児や新産児及び成人との間では、かなり異つた分布を示しており、P. H. Andressen^⑤、K. Jordal^⑥によると新産児(臍帯血)では、殆どがLe(a-b-)型であるが、乳児では約28%がLe(a+b+)型であり、成人になるとLe(a+b+)型は殆ど1例もないわけである。

また、J. S. Sneath^⑦等はLe(a+b-)型の供血者の血液をLe(a-b+)型の患者に輸血したところ、この供血者の血球がLe(a+b+)型に変つてしまつたと述べており、O. Mäkela^⑧等はLe(b-)型の血球をLe(b+)型のヒトの血漿中に入れておくと、その血球が抗Le^b凝集素に陽性の反応を示してくると云っている。

これ等のことは、血清中のLe型質が血球に附着したものと考えられ、またその逆のことも起り得るわけである。

このように、Le式血液型は試験管内でも変化させると云う面白い性質をもっている。

また、Lewis式血液型とABO式血液型との関係についてみると、唾液中にABO型質を分泌している分泌型のヒトは、殆どがLe(a-)型で、非分泌型の

ヒトは殆どがLe(a+)型である。

以上のように、Lewis式血液型には、いろいろの特性があるとともに、未だ解明されない多くの問題をもっている。

抗体についてみると、抗Le^a凝集素はヒト正常血清中0.1~0.9%の割合で存在していると云われており、(G. E. Voigt and C. J. Ruck^⑨、松下幸三^⑩)その型も自然抗体の型をとっている。

当教室においても、不適合妊娠により抗Le^a抗体(P. Levine同定)が産生された報告^⑪があるが、これは室温並に37°Cで反応する抗体であった。

抗Le^b凝集素については、抗Le^a凝集素に比較して非常に稀であるが、O. J. Brendemoen^⑫によるとLe(a-b-)型で、Le^b型質を分泌していないヒトの血清中に自然抗体として存在するといわれている。

本邦においても、中島^⑬、村上^⑭の報告例があるが、いずれも自然抗体の型をとつていて、室温において食塩水法でよく反応している。

しかし、この患者の場合は37°Cにおいて非常に強く反応し、室温では殆ど反応しない。

またFicin法及びTrypsin法+間接Coombs法でしか陽性の反応を示さない抗体であるので、明らかに免疫抗体であるわけである。

そして、この患者の場合は、前回の輸血においては副作用が殆ど無かつたのに、それから2ヶ月後の今回の輸血に際しては、重篤な溶血性の副作用を起している事から、抗体の性状と考え合せると、前回の600ccの輸血により免疫されて産生されたものと考えられることができる。

なお、前にも述べたように抗Lewis抗体は、その殆どが自然抗体で低温でよく反応し、Rh抗体等のように37°Cでのみ反応する抗体と違つているので、余り輸血副作用等を起すことは少いと考えられていたが、この患者の場合は、重篤な溶血性の輸血副作用により腎障害まで起しているの、非常にめずらしい例であるといふことができる。

さらに、本例のように不完全抗体が主体であつて、完全抗体が殆ど無い様な場合においても、重篤な溶血性の輸血副作用を起すのであるから、輸血前の交叉試験における1価抗体の検出についても、決してゆるがせにしてはならないわけである。

そして、本例のようにFicin法乃至Trypsin法+間接Coombs法でしか反応してこない抗体もあることを考えに入れておかねばならない。

つぎに、治療についてであるが、今迄、溶血性の輸

血副作用から起る腎障碍(ローア・ネフロン・ネフローゼ)に対する治療方法については、完全乏尿より尿毒症を起した場合には人工腎臓を用いるしかないが、その前段階の腎障碍を起したことが判つた時期には適当な治療法が無く、全身のショックをとる保護的な療法しか行われていない。

そこで、今回の症例に利尿剤として、4-Chlorotestosterone acetate の大量(1日50mg)を投与してみたところ、割合によい効果を得て、排尿が順調となつた。

このように、腎障碍には Testosterone のように腎を刺激しないで利尿作用のある薬剤が効果があるようである。

なお、本症例は第9回日本輸血学会において口演したものである。

結 語

18才の未婚の女子(K. Y.)が輸血により重篤な溶血性の副作用を起した例を経験し、これを検討してみた。

1) この溶血性の輸血副作用を起した抗体は、抗 Le^b 不完全抗体であつて、約2ヶ月前の600ccの輸血により免疫されてつくられたものであることが判つた。

2) この抗 Le^b 不完全抗体は、Ficin 法及び Trypsin 法+間接 Coombs 法でのみ反応する抗体で、37°C で特によく反応する。

3) 本症例の経験では、溶血性の輸血副作用より起つた腎障碍に対して、4-Chlorotestosterone acetate を大量に使用したところ、割合によい効果を得たので附記して御参考に供する。

文 献

- ①van Loghem, J. J. JR.: "Serological aspects of bloodtransfusion." *Vox Sanguinis*; 1(3): 207-320, 1956. ②岡本文治・片山博史・真次康雄:「不適合輸血例と本邦報告例の総括的考察」血液と輸血; 3(4): 108-115, 1956. ③遠山 博:「不適合輸血の原因の分析を中心として」日本輸血学会誌; 8(2): 135-143, 1961. ④Mourant, A. E.; "A 'new' human blood group antigen of frequent occurrence." *Nature*; 158: 237-238, 1946. ⑤Andressen, P. H.: "The blood group system L. A case of epistasy within the blood groups." *Acta Path. Microbiol. Scand.*; 25: 728-731, 1948. ⑥Jordal, K.: "The Lewis blood groups in children," *Acta Path. Microbiol. Scand.*; 39:

399-406, 1956. ⑦Sneath, J. S. and Sneath, P. H. A.: "Transfusion of the Lewis groups of human red cells." *Nature*; 176: 172, 1955.

⑧Mäkela, O. and Mäkela, P.: "Le^b antigen. studies on its occurrence in red cells, Plasma and saliva." *Ann. med. exp. Fenn.* 34(2): 157-162, 1962. ⑨Voigt, G. E. and Ruck, C. J.: "Blutgruppen, Faktoren und irreguläre Antikörper." *Zentralblatt. f. Gynecologie*, 76(1): 561-576, 1954. ⑩松下幸二:「Le^a 型質に関する実験的研究」お茶の水医誌; 6(12): 1579-1591, 1958.

⑪福田 透・今泉 明・金箱房枝・赤羽太郎:「新生児赤芽球症(Le因子に因ると思われる)の交換輸血に就いて」産婦人科の実際; 7(3): 223-226, 1958. ⑫Brendemoen, O. J.: "Studies of Agglutination and inhibition in two Lewis antibodies." *Journal of Lab. Clin. Med.*, 34: 538-542, 1949. ⑬中島八郎・藤田光一郎・山田昇・安野 博:「交差試験によつて発見された抗 Le^b 抗体の1例」日本法医学誌; 14(5): 544-551, 1950.

⑭村上省三:「抗 Lewis 抗体をともなつた抗A免疫抗体による胎児赤芽球症の1例(血清学的成績)」血液と輸血; 2(5): 39-40, 1955.