

症 例

Escherichia coli 敗血症に合併した Acquired B

および Tk-polyagglutination の 1 例

尾崎 牧子¹⁾ 松田 幸子¹⁾ 西山 政孝¹⁾
井浦登志実²⁾ 松崎 浩史³⁾

¹⁾松山赤十字病院検査部

²⁾同消化器科

³⁾同心臓血管外科

(平成 14 年 8 月 26 日受付)

(平成 14 年 12 月 9 日受理)

A CASE OF ACQUIRED B ANTIGEN AND TK-POLYAGGLUTINATION
IN *E COLI* SEPTICAEMIA

Makiko Ozaki¹⁾, Sachiko Matsuda¹⁾, Masataka Nishiyama¹⁾, Toshimi Iura²⁾ and Koji Matsuzaki³⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Gastroenterology,

³⁾Department of Cardiovascular Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

We report on a patient who developed acquired B antigen and Tk polyagglutination in *Escherichia coli* (*E coli*) septicaemia during the course of ulcerative colitis.

In vitro analysis showed that *E coli* was the cause of the acquired B phenomenon. The level of intensity of both Tk and acquired B antigen changed simultaneously and both disappeared at the same time. Both antigens were also abolished by acetylation of the patient's red blood cells. These findings indicate that the Tk polyagglutination was closely related to the acquired B antigen.

H activity decreased during the course of hospitalization. From the results of acetylation of the patient's red blood cells, the decrease in H activity was explained by the fact that acquired B- and Tk-expressing red blood cells showed stronger than H activity of A₁ red blood cells.

The antigenic modification appeared prior to the onset of *E coli* septicaemia. This finding suggests that the early detection of blood abnormalities is helpful in the early diagnosis and proper treatment of these patients.

Key words : Acquired B antigen, Tk-polyagglutination, *E coli* septicaemia, H activity, Acetylation

はじめに

Polyagglutination (PA) は細菌感染症, 血液疾患, 悪性腫瘍, 遺伝などの要因により赤血球膜の糖鎖構造が変化し, 潜在する抗原が表出した結果健康人の血清と凝集反応を生じる現象で, T, Tk, Tn, Th, Tx, Acquired B, Cad, VA, NOR, HEM-

PASなどに分類されている¹⁾. そのうち, Acquired B (acq. B) は1959年にCameronら²⁾が最初に報告した血液型で, その後Gerbalら³⁾がA型の抗原決定基であるN-acetylgalactosamineが細菌由来のdeacetylaseによってgalactosamineに変わり, これがB型のgalactoseと類似してい

Table 1 Laboratory findings on admission

Blood chemistry		Blood coagulation test	
T-protein	4.5 g/dl	PT	70.2 %
T-Bil	0.6 mg/dl	PT-INR	1.28 INR
D-Bil	0.2 mg/dl	APTT	29.8 sec
AST	19 U/l	Fib	214.6 mg/dl
ALT	11 U/l	Serum immunological test	
LDH	247 U/l	CRP	8.21 mg/dl
ALP	262 U/l	RPR	-
UN	21.2 mg/dl	TPHA	-
Creatinine	0.4 mg/dl	HBs-Ag	-
T-CHO	143 mg/dl	HCV-Ab	-
Peripheral Blood		CMV-IgG	+
RBC	$316 \times 10^4 / \mu l$	CMV-IgM	+
Hb	10.4 g/dl	CEA	4.2 ng/ml
Ht	29.8 %	CA19-9	10.2 U/ml
WBC	$38 \times 10^2 / \mu l$		
Plt	$15.3 \times 10^4 / \mu l$		

るため抗 B と交差反応を示すという成因を提唱した。また、Tk-polyagglutination (Tk) は Bird ら⁴⁾が最初に報告した血液型で、細菌由来の酵素 β -galactosidase により Tk の抗原決定基、N-acetylglucosamine が露出し、血清中の抗 Tk と反応するものである。

Acq. B は胃癌、大腸癌、腹膜炎、腸炎など消化器疾患にみられることが多く、しばしば Tk, T, Th などの他の PA を伴って発現することが報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。Acq. B に Tk を伴った例は、本邦では、イレウス⁸⁾および腸閉塞⁹⁾の 2 例の報告がある。今回我々は、潰瘍性大腸炎で、*Escherichia coli* (*E coli*) 敗血症に合併して acq. B および Tk を発現した症例を経験し、その経過を血清学的に検討し得たので報告する。

症 例

71 歳、女性。身長 150cm、体重 31.0kg。既往歴、家族歴に特記事項なし。輸血歴なし。平成 12 年 7 月より血性下痢出現、近医にて左半結腸型の潰瘍性大腸炎と診断されプレドニゾロン内服による治療を受けていたが、症状の改善が得られず、平成 12 年 11 月 6 日当院紹介入院となった。入院時の検査成績を Table 1 に示す。患者には軽度の貧血 (Hb10.4g/dl) と CRP の上昇 (8.21mg/dl)、低蛋白血漿 (TP4.5g/dl) が認められた。また、サイト

メガロウイルス (CMV) 抗体陽性より CMV 感染が疑われた。

方法及び試薬

一般試薬、レクチンは市販品を、PA 同定用モノクローナル抗体は山野らの作成した抗 acq. B, T, Tn, Tk (OSK21 23 24 27) を用いた。患者赤血球のアセチル化試験は成書⁵⁾に従い実施した。患者血清による正常赤血球の acq. B 化、Tk 化試験は、患者血清 1ml と洗浄 A 及び、O 型赤血球 40 μ l とを混和し 37℃ で 3 日間加温し、洗浄後、抗 B、抗 acq. B との反応 (acq. B 化)、A. hypogea、抗 Tk との反応 (Tk 化) を検討した。患者の血液培養上清による正常赤血球の acq. B 化、Tk 化試験は、3 日間血液培養を行った上清濾液の 8 倍希釈液 200 μ l と洗浄 A 及び、O 型赤血球 25 μ l とを混和し、37℃ で 5 時間加温し、洗浄後の赤血球について同様に検討した。

経 過

1) 入院時輸血検査成績

Table 2 に示すように、入院時の ABO 血液型はオモテ検査 AB 型ウラ検査 A 型であった。患者赤血球は、モノクローナル抗 B とは反応せず動物免疫およびヒト由来抗 B とのみ反応し、この反応は抗 B の酸性化 (PH6.0) により消失した。また、この患者赤血球は AB 型血清 10 例中 5 例にも弱く

Table 2 Initial reactions of patient's blood and saliva

Patient's red blood cells		Patient's serum	
Anti-A (animal)	4 +	A ₁ red cells	-
Anti-B (animal)	3 +	A ₂ red cells	-
Anti-B (animal) at pH6.0	-	B red cells	3 +
Anti-B (human)	1 + ^S	O red cells	-
Anti-B (human) at pH6.0	-	IAT	-
Anti-B (monoclonal)	-	A transferase	1 : 4 (A 1 : 8)
Anti-A, B (O serum)	3 +	B transferase	1 : 1 (AB 1 : 64)
Anti-A ₁ (Dolichos biflorus)	3 +	Patient's saliva	
Anti-H (Ulex europaeus)	3 + ^S	Substance	A , H
A serum	1 + ~ 2 +(8/10 samples)		
AB serum	1 + ~ 2 +(5/10 samples)		
DAT	-		

Cell number : GAMA-110 , 2-57 , 2-58 , 2-59

Further hemogenetic markers in patient as detected with antisera

: MM , L α (a - b -) , P(+) , Σ (-) , D α (a + b +) , J α (a +) , J β (a + b -) , F γ (a + b -) , CcD α E

Table 3 Reactions of patient's red blood cells to lectins and monoclonal antibodies in comparison with various types of polyagglutination

	Polyagglutination				Patient's red blood cells
	T	Tk	Tn	Th	
Lectin					
Arachis hypogea	+	+	-	+	1 + ^S (1 + ^S)
Glycine soja	+	-	+	-	-
Salvia sclarea	-	-	+	-	-
Salvia horminum	-	-	+	-	-
GS II	-	+	-	-	1 + (1 + ^S)
Polybrene	-	+	-	+	1 + ^S
Monoclonal antibody					
Anti-T OSK23	+	-	-	-	-
Anti-acquired B OSK21	-	-	-	-	4 +
Anti-Tn OSK24	-	-	+	-	-
Anti-Tk OSK27	-	+	-	-	4 +

: enhanced , : depressed by enzyme treatment

() : bromelin treated

反応した。そこで各種レクチン及び、モノクローナル抗体との反応を試みたところ、Table 3 に示すように患者赤血球は各種レクチンのうち A. hypogea , GSII , Polybrene と反応し、また、各種モノクローナル抗体のうち抗 acq. B , 抗 Tk と反応した。A. hypogea , GSII との反応は患者赤血球のプロメルリン処理により若干増強した。赤血球のアセチル化試験は Table 4 に示すように、処理後抗 B との反応は消失し、抗 A₁ との反応は若干増強し

た。また、抗 H との反応は減弱し、A. hypogea , 抗 Tk との反応は消失した。以上の検査成績から、患者赤血球には acq. B および Tk が発現していることを確認した。

2) 臨床経過

入院時より第 28 病日までの経過を Figure 1 に示した。入院時の血液型検査の異常所見から菌血症を疑ったが、第 3 病日の血液培養検査では細菌は検出されなかった。しかし、第 5 病日より 38 ~

Table 4 Acetylation of patient's red blood cells

	Patient					Nomal B	
	Anti-B (animal)	Anti-A1 (Dolichos)	Anti-H (Ulex)	A. hypogea	Anti-Tk (monoclonal)	Anti-B (animal)	Anti-H (Ulex)
Before	3+	3+	4+(× 32)	2+	2+	4+	4+
After	-	4+	2+(× 8)	-	-	4+	4+

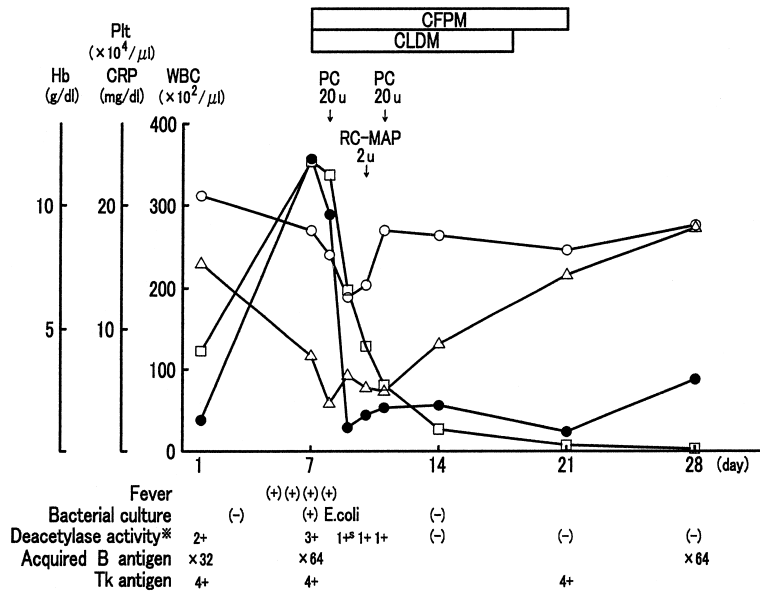


Fig. 1 Clinical course (~ day 28)

Acquired B and Tk antigens were detected prior to the onset of *E. coli* septicaemia.

() : Hb, () : Plt, () : CRP, () : WBC.

Deacetylase activity : Reaction with anti-acquired B of normal A red blood cells treated with patient 's serum.

Acquired B antigen : Reaction with anti-B (animal)

Tk antigen : Reaction with anti-Tk.

PC : Platelet concentrates.

RC-MAP : Red cells-manitol/adenin/phosphate.

CFPM : Cefepime dihydrochloride.

CLDM : Clindamycin.

39 台の発熱を来とし、第7病日にはCRP 23.6 mg/dl、白血球数 35700/μl と炎症所見の著しい悪化が認められ、血小板数も低下した。そこで、再度細菌検査を行ったところ、血液培養から *E. coli* が検出された。ただちに抗生剤が投与され、第14病日の血液培養検査では細菌は検出されず、第28病日にはCRPも正常化した。また、この間、白血

球CMV抗原陽性とCMV感染も認められたため、抗ウイルス剤による治療を行った。

プレドニゾロン持続投与により、その後潰瘍性大腸炎は改善傾向を示したが、第85病日より微熱、呼吸苦が出現、CMV感染症が再発し、患者は成人呼吸窮迫症候群を併発して第93病日に死亡した。

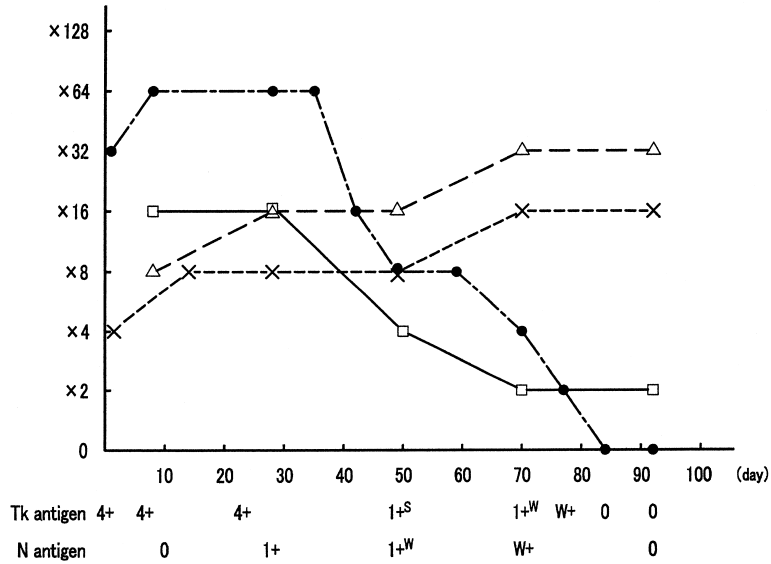


Fig. 2 Changes in the level of intensity of antigens and A-transferase activity associated with acquired B.

Both acquired B and Tk antigen disappeared at the same time(84 days after admission) With recovery of A₁ antigen, H activity decreased and A-transferase activity increased.

(●): Acquired B antigen, (□): H antigen, (△): A₁ antigen, (×): A transferase activity.

Acquired B antigen : Reaction with anti-B (animal)

Tk antigen : Reaction with anti-Tk.

N antigen indicates the amount of transfused red blood cells : patient 's red blood cells were MM, but transfused red blood cells were MN.

なお、経過中貧血に伴い、A 型 MAP2 単位 1 回、AB 型 PC20 単位 1 回(交差適合試験副試験・生理食塩液法陰性)、AB 型 PC 10 単位 1 回(交差適合試験副試験・生理食塩液法 1+)を輸血し、効果が認められた。溶血所見は認められなかった。

3) 血清学的経過

1. 正常赤血球の acq. B 化, Tk 化試験

患者血清および *E. coli* が検出された第 7 病日の血液培養上清で処理した A 型赤血球は、抗 B、抗 acq. B と凝集し A 型赤血球の acq. B 化が認められた。一方、*A. hypogea*、抗 Tk とは凝集せず A 型赤血球の Tk 化は認められなかった。また、同様に処理した O 型赤血球には acq. B 化、Tk 化のいずれも認められなかった。患者血清で処理した A 型赤血球の acq. B 化の強さを患者血清中の

deacetylase の量とし、その推移を Figure 1 に示した。A 型赤血球の acq. B 化の強さは、入院時 2+、第 7 病日 3+ であったが治療とともにしだいに弱くなり、第 14 病日には消失した。

2. 関連抗原, 転移酵素, 抗体の推移

Acq. B, A₁, H, Tk 抗原および A 型転移酵素の強さの推移を Figure 2 に示した。なお、患者は MM 型、第 10 病日に輸血された RC-MAP2 単位は MN 型であったため N 抗原の強さを輸血された赤血球の残存度の指標とした。Acq. B 抗原は入院時 32 倍、細菌検出時 64 倍であり、細菌消失後も 3 週間同じ強さで経過し、第 84 病日に消失した。Tk 抗原も acq. B 抗原と同様な経過で推移し、同時に消失した。A₁ 抗原は経過に伴い、8 倍から 32 倍へと増強し、H 抗原は 16 倍から 2 倍まで減

弱した。A型転移酵素は4倍から16倍(対照A型:8倍)へと増強した。なお、抗Bの強さに変化はなかった。

考 察

赤血球上にacq. BとTkが同時に発現している場合のTkの発生機序については、細菌が産生する β -galactosidaseによる可能性⁷⁾¹⁰⁾、acq. Bと同じくdeacetylaseが関与する可能性¹¹⁾などが報告されている⁶⁾。Tkを伴ったacq. Bでは、血球のアセチル化によりTkは消失する¹²⁾、減弱する¹³⁾、あるいは変化なし¹⁴⁾などの報告があるが、本例では血球のアセチル化によりacq. Bが消失すると同時にTkも消失した。また、acq. Bが他のPAを伴っている場合、PAの消失はacq. Bに先行するとの報告もある³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾が、本例ではTkはacq. Bと同様な経過で推移し、同時期に消失した。これらのことから、本例のTkは、その発生機序は不明であるがacq. Bと密接に関連していることが窺われた。

赤血球膜のacq. B化の起因为としては*E. coli*、*Clostridium tertium*、*proteus vulgaris*などが、Tk化の起因为としては*E. coli*、*Bacteroides fragilis*、*Aspergillus niger*などが知られている¹⁵⁾。本例は患者の血液培養検査により*E. coli*が検出され、患者血清および*E. coli*の培養上清が正常A型赤血球をacq. B化したことから、acq. B化の起因为は*E. coli*であると考えられた。しかし、正常赤血球のTk化は確認できず、Tk化の起因为が*E. coli*であることの証明はできなかった。

患者赤血球のacq. Bと血液中のdeacetylaseは患者の発熱、血液からの細菌検出に先行して出現していた。この原因は、細菌の産生する酵素が細菌より容易に循環系に侵入し、血液型を変化させたためと考えられ、血液型の異常所見が菌血症の前駆所見となり得ることが示唆された。一方、血液中に細菌が検出された期間は血液型が変化していた期間に比べ極めて短かった。このことは、acq. B症例において起因为が必ずしも検出されるとは限らないことの一因と思われた。

患者血液から細菌、deacetylaseが消失した後、acq. B抗原、Tk抗原は減弱し、A₁抗原は増強し

た。これは、新たな赤血球産生とともにacq. B化、Tk化を受けないA₁型赤血球が徐々に増加したためと考えられた。また、Acq. B発現時のH活性については減弱する¹⁷⁾、増強する¹³⁾等の報告があり、Tk発現時のH活性については減弱する¹⁸⁾¹⁹⁾との報告がみられる。しかし、本例ではH活性はacq. BおよびTk発現時は増強し、A₁型赤血球の増加とともに減弱した。また、患者赤血球のアセチル化試験においても、acq. BおよびTk発現赤血球(アセチル化前)は非発現のA₁型赤血球(アセチル化後)に比べ、H活性が強いことが確認された。acq. Bでは、アセチル基の離脱により基礎物質HがA₁型に比べより露出しH活性が増強すると考えられ、このことが本症例のH活性の増強に大きく関与しているものと推察された。一方、H物質をA₁抗原に転換するA型転移酵素は、acq. BおよびTk発現当初減弱していた。型転移酵素の活性低下による血液型抗原の減弱は白血病の経過中にしばしばみられ、未転移赤血球が血液型抗血清と反応せず、非凝集赤血球として観察されることが知られている¹⁶⁾。しかし、本例では当初A型転移酵素活性が低下していたにもかかわらず、抗Aに対し非凝集赤血球が観察されなかったことから、A型転移酵素の減弱がA₁抗原の減弱に関係しているか否かは不明であった。

一般にPA症例は貧血を伴うことが多いが、PA自身が溶血の原因となることは実証されていない⁶⁾²⁰⁾。また、PA症例に対する輸血と溶血性副作用との関係は必ずしも明らかではなく⁶⁾²⁰⁾、本邦では血漿成分を輸血した小児で重篤な溶血性副作用が1例²¹⁾報告されているのみである。今回我々が経験した症例は、PAが溶血の原因となるよりもむしろ病態把握の1マーカーとなり得ることを示唆しており、PAが確認された場合には細菌感染症や血液疾患、悪性腫瘍などを念頭におき、適切な対応が必要と考えられた。

結 語

1. 潰瘍性大腸炎で敗血症を来とし、acq. BおよびTkを一過性に発現した症例を経験した。acq. B化の起因为は*E. coli*と考えられた。

2. 患者赤血球のアセチル化によりacq. Bが消

失するとともに Tk も消失したこと、また、患者の臨床経過に伴う acq. B と Tk の強さの推移が一致していたことから、本例の Tk は acq. B と密接に関連していることが窺えた。

3. Acq. B および Tk 発現時、A₁ 抗原は減弱し、H 活性は増強していた。また、A 型転移酵素も減弱していたが A₁ 抗原の減弱との関係は不明であった。

4. 患者の血液型の異常所見は発熱、血中からの細菌検出より早く出現し、血液型の変化が菌血症の前駆所見となり得ることが示唆された。

謝辞：Polyagglutination 同定用モノクローナル抗体を分与していただきました愛媛県赤十字血液センター矢野健一氏、御手洗安興氏に深謝致します。また、本稿作成にあたり御指導、御校閲をいただきました元リファレンス村上ラボラトリー瀬尾たい子先生に深謝致します。

(本論文の要旨は第 49 回日本輸血学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Horn, K.D : The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. *Blood Reviews*, 13 : 36-44, 1999.
- 2) Cameron, C., Graham, F., Dunsford, I., Sikless, G., et al. : Acquisition of a B-like antigen by red blood cell. *Brit. Med. J.*, ii : 29-32, 1959.
- 3) Gerbal, A., Maslet, C. and Salmon, C. : Immunological aspects of the acquired B antigen. *Vox sang.*, 28 : 398-403, 1975.
- 4) Bird, G.W.G. and Wingham, J. : Tk : A new form of red cell polyagglutination. *Br. J. Haematol.*, 23 : 759-763, 1972.
- 5) Judd, W.J. : Microbial-associated forms of polyagglutination (T, Tk and acquired B) in Beck, M.L. and Judd, W.J. eds, *Polyagglutination, A Technical Workshop, AABB, Washington, DC, 1980*, 23-53.
- 6) Beck, M.L. : Red blood cell polyagglutination : clinical aspects. *Semin. Hematol.*, 37 : 186-196, 2000.
- 7) Judd, W.J., McGuire-allory, D., Anderson, K.M. : Concomitant T-and Tk-activation associated with acquired-B antigen. *Transfusion*, 19 : 293-298, 1979.
- 8) 平山美津江, 鈴木雅之, 浅見育子, 他 : Acquired B 抗原への変換と Tk 活性を発現したイレウス患者の一症例. *日輸血会誌*, 38 : 301, 1992.
- 9) 大城 学, 具志堅真理子, 平安山睦美, 他 : Polyagglutinability Tk 及び Acquired B を同時に発現した 1 症例. *血液事業*, 23 : 470, 2000.
- 10) Andreu, G., Matiret, S., Doinel, C., et al. : In vitro Tk-polyagglutination-relations with acquired-B, I and I antigens. *Abstracts of the XV Congress of the International Society of blood transfusion. Paris Librairie-Arnette* : 551, 1978.
- 11) Judd, W.J. : Review : Polyagglutination. *Immunohematology*, 8 : 58-69, 1992.
- 12) Janvier, D., Guignier, F., Reviron, M., : A new polyagglutination, specific for acquired B + Tk red blood cells. abstract, 20th conger. *Int Soc Blood Transfusion* : 302, 1988.
- 13) Byrne, V., Brown, A., Ropars, C., et al. : Acquired B antigen Tk activation and A₁ destroying enzyme activity in a patient with septicaemia. *Vox Sang*, 36 : 208-212, 1979.
- 14) Janvier, D., Veaux, S., Reviron, M., et al. : Serological characterization of murine monoclonal antibodies directed against acquired B red cells. *Vox Sang.*, 59 : 92-95, 1990.
- 15) Kline, W.E., Sullivan, C.M., Bowman, R.J., et al. : Acquired B antigen and polyagglutination in a apparently healthy blood donor. *Blood Transfusion and Immunohaematology* : 119-126, 1982.
- 16) Daniels G. : *Human Blood Groups*, Blackwell Science, Oxford, 1995, 62-67.
- 17) Gerbal, A., Liberge, G., Lopez, M., et al. : Un anti-gène B acquis chez un sujet de phénotype érythrocytaire A_n^m. *Rev. fr. Transfus.* 13 : 61-70, 1970.
- 18) Inglis, G., Birol, G.W.G., Mitchell, A.A.B. et al. : Tk polyagglutination associated with reduced A and H activity. *Vox Sang.*, 35 : 370-374, 1978.
- 19) Andreu, G., Doinel, C., Cartron, J.P., et al. : Induction of Tk polyagglutination by bacteroides fragilis culture supernatants. Associated modifications of ABH and Ii antigens. *Rev. Franc. Transf.*, 22 : 551-561, 1979.
- 20) Crookston, K.P., Reiner, A.P., Cooper, L.J.N., et al. : RBC T activation and hemolysis : implications for pediatric transfusion management. *Transfusion* 40 : 801-812, 2000.
- 21) 佐々木正照, 大水幸雄, 黒河一郎, 他 : 赤血球 T-polyagglutination の一例. *Jap. J. Prim. care*, 10 : 267-271, 1987.