

血液型キメラの1例

東海大学医学部法医学教室 (指導: 平瀬文子教授)

平瀬	文子	・	斉藤	銀次郎	・	永田	正博
ヒラセ	フミコ		サイトウ	ギンジロウ		ナガタ	マサヒロ
中村	公一	・	近藤	光世	・	小島	正記
ナカムラ	キミカズ		コンドウ	テルヨ		コジマ	マサノリ

(受付 昭和54年1月26日)

A Case of Blood Group Chimerism

Fumiko HIRASE, Ginjiro SAITO, Masahiro NAGATA, Kimikazu NAKAMURA,
Teruyo KONDO and Masanori KOJIMA

Department of Legal Medicine (Director: Prof. Fumiko HIRASE)
School of Medicine, Tokai University

A healthy woman was found to have two population of red cells: 32% were A₁ and 68% were B. Kariotype analysis of cultured lymphocytes revealed 34% of XX and 66% of XY. A.B.H. substances were secreted in her saliva. On physical examination, there was no heterochromia iridis and skin pigmentation. Although the test of hermaphroditism might be done, having three children, she was physically female; and according to her mother, she was not a twin.

緒言

Anderson¹⁰⁾ によつて命名された血液型キメラの研究は, Owen¹¹⁾ がウシの双生児の血液型を調べたことから始まつたが, その後 Dunsford¹³⁾ によつてヒト異性双生児間にも起こることがわかり, その原因を双胎児間で赤血球・白血球等の造血細胞が絨毛膜の血管吻合によつて移植されるものと考えた. Salmon¹²⁾, Cottelman¹⁴⁾ らは双生児でないヒトの場合にも血液型キメラと同様の現象が起こる症例を発見し, これを血液型モザイクとなづけた.

それ以来, 血液型キメラや血液型モザイクについては世界各地で相次いで報告され¹⁴⁾, その症例数も増加しつつある現況である. しかしながら, これら二種の名称および区別は研究者によつてさまざま, あまり明確ではないように思われる.

モザイクとキメラの区別として, 外村⁸⁾ は染色体の異なる細胞群が1個の接合体から由来している場合にその個体をモザイクと呼び, いくつかの接合体あるいは異なつた接合体の細胞系から由来している場合のものをキメラと呼んでいる. Chu¹⁴⁾ らもそれと同様に考え, 具体的なモザイクの成因として somatic mutational change, crossing over, 細胞分裂の不分離などを挙げ, キメラの成因としては移植, 血管吻合, 二重受精などを挙げている.

名称についても研究者によつて種々のものが挙げられており, 血液型キメラでは postzygotic chimerism, twin chimerism, blood group chimerism^{1)~4)} など, 血液型モザイクでは zygotic chimerism, dispermic chimerism, whole body chimerism, generalized tissue mosaicism^{1)~4)} などさまざまのものがあげられているが, それぞれの内容を

検討してみると、それぞれほぼ同一のものとして取り扱うことができるように思われる。われわれの今回の症例については、一応上記の中から Race and Sanger ら⁴⁾の twin chimera および dispermic chimera の分類に従って検討してみた。本例発端者はこれまで大きな病気をしたことのない健康な29歳の既婚の女性で、子供が3人いる。夫がO型で本人はAB型であるにもかかわらず、次女・長男がO型であつたので血液型の遺伝について不安をいだき当教室を訪れたものである。

まず発端者の血液を調べたところ、本人の血球は抗Aおよび抗B血清とはともに凝集したが、それぞれの抗血清に対し一部には凝集していない血球がみられ、いわゆる mixed field agglutination の様相を呈していた。また発端者には双生児であるという事実が認められなかつたので、われわれは dispermic chimera (血液型モザイク)に焦点を絞って許される限りの範囲内で種々の検査を行なつた。

検査材料および実験方法

1. 検査血球：ヘパリン添加の試験管に無菌的に肘静脈から採血し、一部を生食水で十分に洗浄して2%の浮遊液として用いた。
2. 検査血清：抗凝固剤を添加していない試験管に無菌的に肘静脈から採血し、十分に凝固させてから血清を分離し、非動化(56°C・30分間)して用いた。
3. 抗血清
 - 1) 抗Aおよび抗B血清：市販のものを使用した(オルソ製)。
 - 2) 抗A₁血清：Dolichos biflorus の浸出液を32倍に調製したものをを使用した。
 - 3) 抗H血清：Ulex europaeus の浸出液を32倍に調製したものをを使用した。
 - 4) ヒトO型血清：5人の新鮮なO型血清単独、それらを等量混和したものをを使用した。
 - 5) その他の抗血清：MN・Rh・Lewis・Duffy・Lutheran の抗血清を使用した。いずれも市販品(オルソ製)。
4. 混合血球の分離方法

北浜の方法¹⁷⁾に従つた。すなわち時計皿上にとつた抗Aまたは抗B血清に被検血球を加えて30分間放置後、凝

集していない血球を採取して遠心分離した。その血球に再び抗血清を作用させ、同様の操作を反覆して行ない、抗血清に全く凝集していない血球のみを集めてその後の検査を行なつた。

5. 唾液検査

試験管内に採取した唾液を100°C・30分間煮沸し、遠心後に上清を分取して20倍に希釈したものを凝集素吸収試験用の検体とした。抗血清は抗A・抗B・抗Hともに32倍に調製したものをを用いた。

6. 血球計算

赤血球用メランジュールで改良型 Neubauer 計算盤を用いて算出した。

7. リンパ球の核型

無菌的に肘静脈から採血した血液をヘパリン添加の試験管内にとり、室温に1時間放置後白血球を含む血漿を分離した。これを Eagle's MEM 培地で37°C・72時間培養したのち固定・染色し、100個のリンパ球について核型を調べた。

8. P.G.M. 型

洗浄血球を冷凍融解させたものを検体として、connught 製水解除でんぶん上で25V/cm 3時間泳動し、Spencer の原法で染色した。

検査成績

発端者およびその家族の血液型などの検査結果は付図(家系図)に示した通りである。

1. 血液型および唾液検査

発端者の血液中にはA₁型およびB型の2種類の血球が混在しているのが認められ、その割合はA₁型32%、B型68%であつた。分離したA₁型およびB型血球についてそれぞれMN・Rh系・Lewis・Duffy・Kiddの抗血清を用いて凝集反応を行なつたところ、抗E血清との反応で相違がみられたが、その他の抗血清では全く同じ結果を示した。うら試験では抗A・抗B抗体の存在はいずれもみられなかつた。また、発端者の家族のいずれにおいても発端者にみられたような血球が混在する検査所見は全く認められなかつた。唾液検査では発端者および家族全員はいずれも分泌型であり、唾液中にそれぞれに対応する型物質の存在が認められた。

2. 核型検査

リンパ球100個を検査した結果、発端者には34%のXXおよび66%のXYの混在が認められた(付写真参照)。

発端者以外の家族のいずれにも発端者にみられるような異常所見は認められなかった。発端者の核型の混在比を前述のA₁型およびB型の血球が混在している割合と比較したところ、両者はほぼ同率であった。

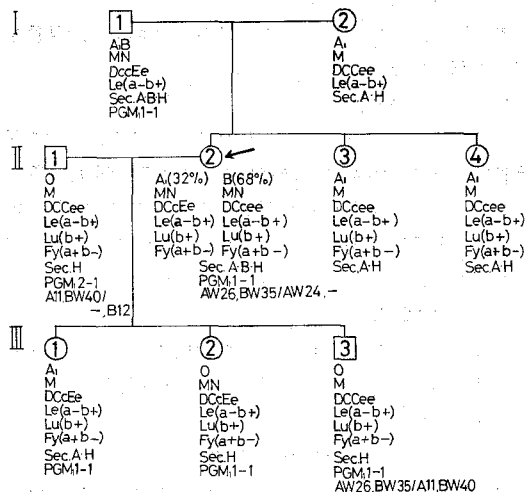


図1 S家系

3. 白血球・P・G・M・検査

家系図に示す如くであり、遺伝的に矛盾は認められず、また白血球型・P.G.M.型の混在も認められなかった。

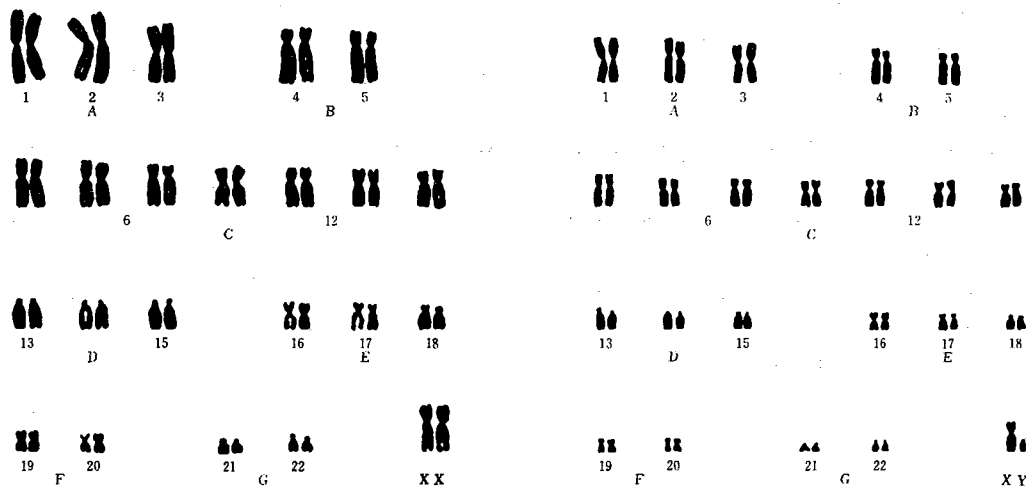
4. 身体的検査

発端者には dispermic chimera に特徴づけられるような虹彩異色や patchy あるいは mottling skin などは認められなかった。なお外部性器の検査は行ないえなかった。他の家族にも特記すべき身体的な変化はみられなかった(図1, 2)。

考 按

双生児でないヒトの血中に血液型あるいは核型が混在している現象について、Cotterman¹⁴⁾¹⁵⁾は血液型モザイクと命名し、その成因を somatic mutational change にあると推定した。したがってモザイクという名称を用いたのは妥当かと思われる。しかしながら、最近の報告例^{19)~24)}の多くはその成因を dispermy によるものとして考えているようであり、その場合には理論的⁸⁾¹⁶⁾に chimera の名称を用いるのがより妥当かと思われる。

特にわが国で一般的に用いられている血液型モザイクという名称は Cotterman の理論に従って



II-2の 46, XX核型 (34%) II-2の 46, XY核型 (66%)

図2 核型(染色体)

いるものが多く、しかもこれまでの報告の多くは血液型の検査のみであり、核型についてはあまり調べていないようである。また、本邦の血液型関係の成書^{5)~9)}でもキメラとモザイクの相違を双生児であるか否かのみで区別しているにすぎない。われわれの今回の報告例もこれに従って考えた場合には、発端者は血液型モザイクとして取り扱うべきものの範ちゆうに入るべきである。

しかしながら、その後の調査から後述のような種々の問題点が考えられるのでさらに検討を加えてみた。

Race and Sanger⁴⁾らが用いている twin chimera および dispermic chimera という名称は、原因論的な推測の上で名付けたものであり、この両者を区別するために次のような点を挙げて説明している。

それによれば、先ず twin chimera ではその特徴として造血細胞の混在が認められること、および双生児であること、dispermic chimera では造血細胞の混在はもとより fibroblast の染色体が混在していること、皮膚の色調変化^{21) 22)}、虹彩異色^{19) 20)}、半陰陽^{23) 24)}などが認められるということなどから両者を区別している。また興味ある知見として、Battey¹⁹⁾らの報告の中で、血球および核型の混在する血液を持つ女性が双生児の確証がないにもかかわらず、彼女の fibroblast culture と buccal smear の核型がすべて XX であるということから twin chimera として扱っている。

逆に Moors⁴⁾の報告したものでは双生児であるにもかかわらず、双生児間に混在する血液型が一致しないという事から血管吻合による twin chimera としての扱いを避け、dispermic chimera として扱っている。古畑・北浜ら^{9) 17)}は血液型モザイクの家族的な発生を指摘しているが、Race and Sanger らが兄弟・姉妹について調べた結果ではそのような事実はみられなかつたと述べている。さらに妊娠の可能性の有無という点からも Race and Sanger らが調査を行ない dispermic chimera では21例中1例のみ子供を得ているにすぎないと報告しているし、また twin chimera で

は雌のウシが不妊となる場合が多いのに対して、ヒトではフリーマーチン現象は起こりにくいとされている⁴⁾ことから、ヒトの twin chimera では妊娠の可能性が大きいとされている。

以上の事から、今回われわれが経験した発端者について考察してみると、発端者は血球と核型の混合があるのみで身体的な異常がみられなかつたこと、さらに彼女には3人の子供がいることなどから判断し、双生児なりや否やの確認はなされてはいないけれども、twin chimera の概念にあてはまるように思考された。

しかしながら彼女の両親が日本人同志ということで、皮膚の色調や虹彩の色がほぼ類似しているため、皮膚の色調変化や虹彩異色がみられなかつたことも考えられるが、決定的な要因ともなるべき fibroblast の検査を行ないえなかつたので、twin chimera である確証は得られなかつた。

さらに彼女の唾液検査によつて唾液中に A 型、B 型、H 型物質が存在していることから、もし twin chimera であるならば mixed field agglutination の現象と考え合わせた場合には矛盾が生じてくる。すなわち twin chimera では唾液検査によつて本人の真の血液型が判明される⁴⁾といわれるので、twin chimera であれば上記の事実から彼女は AB 型が真の血液型となり、そうした場合には mixed field agglutination の現象に矛盾が生じてくる。われわれはさらにより詳細な検査、特に fibroblast について検査を行なわなければならないものと考えている。しかしながら、発端者は健康体であり、また身体的な異常も特にみられないので、本人に不安を与えないという配慮から、核型の混在についてもこれを通達することを回避し、その後の検査も打ち切っている状態であるが、今後も機会があれば検査を更に発展させて行きたいものと考えている。

結 論

1) 血中に A₁ 型と B 型の血球および XX と XY の核型が混在している 1 例を経験した。

2) 発端者は心身ともに健康であり、3人の子供(健在)を出産している。

3) 発端者は双生児の確認がないにもかかわらず、唾液中に A・B・H 物質が証明された。

4) dispermic chimera に特徴的な身体的変化はみられなかった。

5) 以上のことから判断し、われわれは dispermic chimera あるいは twin chimera の区分を明確には打ち出さず、単に血液型キメラとした。

多忙の中にあつて、白血球型そして核型の検査・指導を快く引き受けて下さった東海大学医学部移植学教室辻公美教授、能勢義介・南雲文夫の両技師に深甚の謝意を表します。

本論文の大要は第62次日本法医学会総会(1978年、仙台)において報告した。

文 献

- 1) **Grouchy, J. et al.:** *Human Genetics Excepta Medica*, Amsterdam (1972)
- 2) **Levine:** *Clinical Cytogenetics* Little, Brown and Company (1971)
- 3) **Giblett, E.:** *Genetic Markers in Human Blood* Blackwell Scientific, Oxford (1969)
- 4) **Race, R.R. and R. Sanger:** *Blood Groups in Man* Blackwell Scientific, Oxford (1971)
- 5) 遠山 博編: 輸血学 中外医学社 東京(1978)
- 6) 松本秀雄: 血液型の知識 金原出版 東京(1975)
- 7) 日本血液学全書 刊行委員会 編: 血液型と輸血丸善 東京(1977)
- 8) 外村 晶編: 染色体異常 朝倉書店 東京(1978)
- 9) 古畑種基: 血液型学 医学書院 (1957)
- 10) **Anderson, D. et al.:** *Heredity* **6** 201-212 (1951)
- 11) **Owen, R.D.:** *Science* **102**(2651) 400-401 (1951)
- 12) **Salmon, D. et al.:** *Rev Hemat* **13** 148-153 (1958)
- 13) **Dunsfort, S. et al.:** *Brit Med J* **2** 81 (1953)
- 14) **Cotterman, C.W.:** *Acta Genet* **6**(4) 520-521 (1956)
- 15) **Cotterman, C.W.:** *J Cell & Comp Physiol* **52**(1) 69-95 (1958)
- 16) **Chu, E.H.Y. et al.:** *Cytogenetics* **3** 1 (1964)
- 17) 北浜睦夫: 信州医誌 **12** 82-89 (1963)
- 18) 生田貞義・他: 日法医誌 **19** (2) 114-121 (1965)
- 19) **Garter, S.M. et al.:** *Proc Nat Acad Sci* **48** 332-335 (1962)
- 20) **Giblett, E.R. et al.:** *Amer J Hum Genet* **15** 62-68 (1963)
- 21) **Zuelzer, W.W. et al.:** *Amer J Hum Genet* **16** 38-51 (1964)
- 22) **Beattie, K.M. et al.:** *Transfusion Philad* **4** 77-86 (1964)
- 23) **Gorey, M.J. et al.:** *Amer J Hum Genet* **19** 378-387 (1967)
- 24) **Myhre, B.A. et al.:** *Transfusion Philad* **5** 501-505 (1965)