

北関東における Jr (a-) 型献血者の検出頻度と抗 Jr^a 保有率について

松田 充俊 岡崎 晃士 神戸 考裕 佐藤 博美 小原 久美

五十嵐寛幸 榎本 隆行 峰岸 清 稲葉 頌一

Jr (a-) 型は、まれな血液型の中で最も供給頻度が高い血液型である。我々は北関東約 40 万人の献血者に Jr^a 抗原のスクリーニング検査を行い Jr (a-) 型の頻度と抗 Jr^a 保有率、及び抗体価の分布について検討した。検出した Jr (a-) 型は男性が献血者 238,797 中 134 人、女性が 159,263 中 104 人、計 238 人で検出頻度は 0.06% で男女差はなく、他地域との差も認めなかった。また、抗 Jr^a を保有する Jr (a-) 型は 35 人 (33.7%) で、すべて女性で、妊娠・出産による免疫抗体と考えられた。これらの献血者が保有する不規則抗体は 33 人 (94.3%) が抗 Jr^a 単一の抗体であった。抗 Jr^a の抗体価は 8 倍から 512 倍まで分布しており最も多いのは 256 倍の 12 名であった。35 例の抗 Jr^a のうち、IgG サブクラスを分類することができた 14 例は、すべて IgG1 陽性で 3 例は IgG3 弱陽性の共存例であった。

キーワード：まれ血, Jr^a, 不規則抗体

はじめに

Jr (a-) 型は、まれな血液型で他民族よりも日本人で高頻度に見られる^{1)~3)}。そのため、これまでいくつもの家計調査が報告されている^{4)~6)}。抗 Jr^a は自然抗体としては存在せず、輸血や妊娠による免疫刺激で産生される IgG 型抗体で、献血者では妊娠歴を持つ女性にのみ発現する⁷⁾⁸⁾。抗 Jr^a 保有者の母児不適合による重症新生児溶血や輸血での強い溶血性副作用は報告されていないが、軽度から中程度の溶血性副作用を認めたとの報告があるので、緊急時や大量に使用する以外ではできる限り陰性血を輸血した方がよいとされている^{9)~12)}。そのため、Jr (a-) 型はまれな血液型のなかで最も供給頻度が高い血液型である¹³⁾。我々は Jr (a-) 型血液を医療機関に円滑に供給するために必要な Jr (a-) 型献血者を確保する目的で実施している献血者スクリーニングの結果から、献血者の年代ごとの Jr (a-) 型の検出頻度と抗 Jr^a の保有率を求めた。また、抗 Jr^a の抗体価、IgG サブクラスについても検討した。

対象および方法

1. 調査対象

関東甲信越ブロック血液センター埼玉製造所において血液型検査を実施した埼玉、栃木、群馬、新潟、長野の 5 県の献血者を本調査の対象とした。

2. 調査期間

平成 20 年 9 月から平成 22 年 3 月までの 1 年 7 カ月

間を調査期間とした。献血者に付加した固有のコードを照会して献血者の実人数を集計した。

3. 測定装置、及び試薬

1) スクリーニング検査

Jr^a 抗原のスクリーニングには、自動輸血検査装置 PK 7300 (BECKMAN COULTER 社) 用に調製した近畿ブロック血液センター作製のヒト由来モノクローナル抗 Jr^a (OSK30) を使用した。この抗体は抗 Jr^a を有する献血者リンパ球から EBV-ハイブリドーム法によって作成されたものであるが、第一架橋にマウス由来抗ヒト IgG を、さらに第二架橋としてウサギ由来ポリクローナル抗マウス IgG を用いることで IgM 抗体に匹敵する巨大分子を形成したもので、クームス血清を用いずに生理食塩液下で Jr^a 抗原が検出できる多数検体スクリーニングを行うために開発されたものである¹⁴⁾。

2) 確認検査

抗原スクリーニング陰性の検体について三種類のヒト由来モノクローナル抗 Jr^a (関東甲信越ブロック血液センター作製: HIRO-133, 157 および OSK30) を使用した PEG クームス試験管法で確認を行った。20% ポリエチレングリコール (PEG) 溶液を添加し、30 分間感作した後クームス血清を添加して判定した。

3) 抗 Jr^a 検査

献血者血漿はスクリーニング血球を用いて PEG クームス試験管法で陽性となった検体について、同定パネル血球を使用し不規則抗体の特異性を判定した。

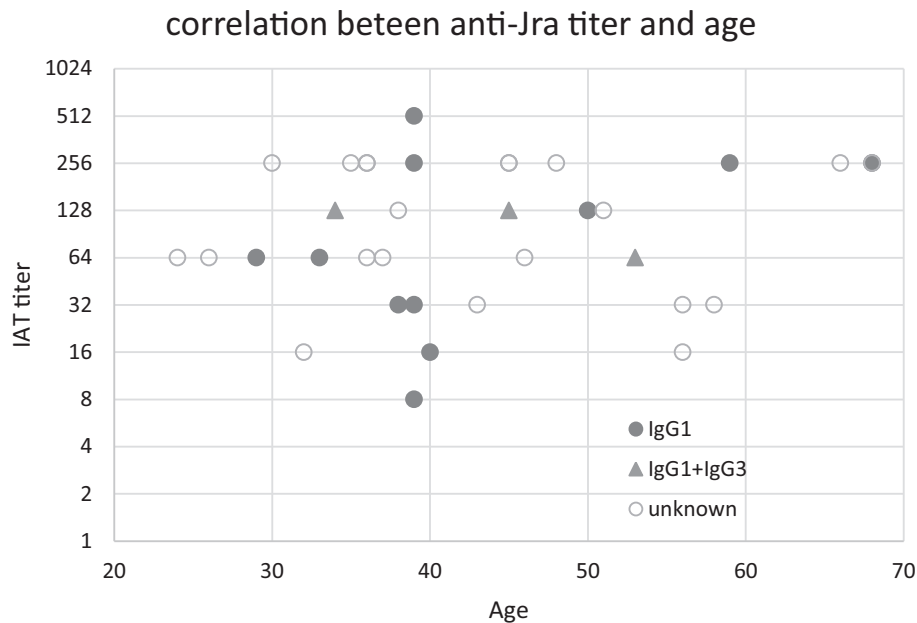


Fig. Antibody titer & subclass of anti-Jr^a positive donors

抗 Jr^a の抗体価は血漿を 2 倍連続希釈し、同じく PEG クームス法で行った。

4) IgG サブクラスの検討

IgG サブクラスは、血漿が保存されていた 14 例について検討した。方法は試験管法とフローサイトメトリー法 (FCM) で行った。試験管法には Sanquin 製の IgG サブクラス抗血清ヒツジ (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, normal) を使用した。FCM の 2 次抗体試薬は BECKMAN COULTER 製の IgG1・G2・G3・G4 に対する 4 種類の FITC 標識抗体を使用した。フローサイトメーターは BECTON DICKINSON 社の FACS Calibur を用い、検体の平均蛍光強度をシグナル (S; signal)、PBS の平均蛍光強度をノイズ (N; noise) として測定し、S/N の比率を求めた。抗 Jr^a の IgG サブクラスは IgG1 や IgG3 と報告されているため IgG2 や IgG4 の S/N 比の上限を閾値と考え S/N 比が 1.3 以上を陽性と判定し、試験管法と相関を認めた検体についてサブクラスの分類をした。

4. 検定

2 群間の検定は χ^2 検定を用いて $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. Jr (a-) 型の頻度

抗原スクリーニング対象献血者は延べ検体 499,468 人、実人数 398,060 人 (男性 238,797 人、女性 159,263 人) であった。献血者の年代は 10 代が 50,447 人 (12.7%)、20 代が 84,417 人 (21.2%)、30 代が 102,404 人 (25.7%)、40 代が 84,708 人 (21.3%)、50 代が 57,242 人 (14.4%)、

60 代が 18,842 人 (4.7%) であった。

検出された Jr (a-) 型は検体数で 620 検体、実人数は男性 134 人、女性 104 人の計 238 人であった。実人数から求めた Jr (a-) 型の検出頻度は 0.060% で、男性の検出頻度 0.056% と女性の検出頻度 0.065% に有意差はみられなかった。

各年代の検出頻度は 10 代が 20 人 (0.04%)、20 代が 38 人 (0.05%)、30 代が 71 人 (0.07%)、40 代が 43 人 (0.05%)、50 代が 41 人 (0.07%)、60 代が 25 人 (0.13%) で 50 代以下は頻度の違いを認めなかった。

各県の検出頻度は、新潟が 72,973 人中 56 名 (0.077%)、栃木が 39,492 人中 26 名 (0.063%)、群馬が 36,886 人中 20 名 (0.060%)、埼玉が 204,307 人中 114 名 (0.058%)、長野が 44,402 人中 22 名 (0.050%) と、新潟県は他県に比べて検出頻度が高かったが有意差はなかった。

2. 抗 Jr^a 保有率

Jr (a-) 型の献血者 238 人のうち、抗 Jr^a 保有者は 35 人で、全て女性献血者であった。Jr (a-) 女性献血者 104 名の抗 Jr^a 保有率は 33.7% であった。

抗体の特異性は、抗 Jr^a 単独が 33 人、抗 Jr^a + 抗 E + 抗 c が 1 人、抗 Jr^a + 抗 Le^a + 抗 Le^b が 1 人であった。

抗 Jr^a 保有率を Jr (a-) 型女性献血者の年代ごとに算出した。20 代が 23 人中 3 名 (13.0%)、30 代が 32 人中 15 名 (46.9%)、40 代が 14 人中 7 名 (50.0%)、50 代が 15 人中 7 名 (46.7%)、60 代が 9 人中 3 名 (33.3%) であった。妊娠・出産の頻度が高い 30 代以上の保有率は平均で 47.5% と高率であった。また、10 代では抗体保有者は認めなかった。

Table Identification of IgG subclass

No	PEG IAT Method				FCM (S/N)				Subclass	
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgG1	IgG3
1	+	-	±	-	4.8	1.1	1.4	1.0	+	+
2	+	-	-	-	3.5	1.0	1.2	1.0	+	-
3	+	-	±	-	3.8	1.0	1.5	1.0	+	+
4	+	-	-	-	4.9	1.0	1.1	1.0	+	-
5	+	-	-	-	5.0	1.0	1.1	1.0	+	-
6	+	-	-	-	4.0	1.0	1.0	1.0	+	-
7	+	-	±	-	4.0	1.0	1.3	1.0	+	+
8	+	-	-	-	4.6	1.0	1.1	0.9	+	-
9	+	-	-	-	3.2	1.0	1.2	1.0	+	-
10	+	-	-	-	4.0	1.0	0.9	1.2	+	-
11	+	-	-	-	2.2	1.0	1.1	1.0	+	-
12	+	-	-	-	2.3	1.0	1.0	1.0	+	-
13	+	-	-	-	2.4	1.0	1.0	1.0	+	-
14	+	-	-	-	2.0	1.0	1.1	1.0	+	-
AVERAGE					3.6	1.0	1.1	1.0		
MAX					5.0	1.1	1.5	1.2		
MIN					2.0	1.0	0.9	0.9		
SD					1.04	0.03	0.16	0.06		

positive (+): S/N ratio > 1.3

3. 抗Jr^aの抗体価とIgGサブクラス

35名の抗Jr^aは、抗体価が8倍から512倍と幅広く分布していたが256倍が12人で最も多かった。年代で抗体価を比較すると20代は3人とも64倍、30代は15人と最も多く8倍から512倍と分布に幅があった。60代は3人とも256倍であった。(Fig.)

IgGサブクラスが分類できた14例はすべてIgG1を認めS/N比は2.0から5.0であった。このうち3例はIgG3を認めたがS/N比は1.3から1.5と低く、試験管法においても弱い凝集であった。(Table)

IgGサブクラスと抗体価、及び献血者の年齢について一定の傾向や相関は認めなかった。

考 察

Jr(a-)型の検出頻度については、これまで0.03%~0.12%と調査報告^{6)~8)}がある。今回の北関東地域の調査では検出頻度が0.060%で、約1,600人に1人の割合であり地域による差は見られなかった。年代別では献血者数の少ない60代の検出頻度が0.13%と最も高かったが、血液センターで運用している「まれな血液型献血登録制度」による通知と協力要請がJr(a-)型献血者の継続的な献血につながり影響を与えたと考えられる。抗Jr^a保有者は全て女性で、Jr(a-)型女性献血者104人中の抗Jr^a保有率は35名33.7%であった。献血受け入れ時の問診では妊娠・出産歴の有無を確認していないが、女性のみ抗体陽性者が存在することは、妊娠・出産が抗体産生の原因と考えられた。抗体価については30代に512倍が1人、256倍が5人と高力価のもの

が多かった。東谷や浮田らは抗Jr^aのIgGサブクラスは、ほとんどがIgG1で時にIgG3も共存する⁸⁾⁹⁾と報告しているが、我々の検討でも14人中14例(100%)がIgG1陽性、14人中3例(21.4%)がIgG3弱陽性の共存例で過去の報告と同様であった。また、従来は治療対象とすることが困難であった、まれ血のJr^a陰性患者が骨髄移植や肝臓移植といった高度先進医療の対象となった場合でも、現在のスクリーニング・供給体制が維持される限り輸血用血液の確保は十分可能となっている¹⁵⁾¹⁶⁾。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Castilho L, Reid ME: A review of the JR blood group system. *Immunohematology*, 29 (2): 63—68, 2013.
- 2) 大久保康人：日本人の稀な血液型の表現型 Fy(a-), Di(b-), Jr(a-) について. *血液事業*, 1: 279—284, 1978.
- 3) 竹下明裕, 渡邊弘子, 万木紀美子, 他：アジアにおける赤血球不規則抗体研究 進捗状況と国内調査結果. *日本輸血細胞治療学会誌*, 60 (3): 435—441, 2014.
- 4) Yamaguchi H., Okubo Y., Tomita T., et al: A rare phenotype blood Jr(a-) occurring in two successive generations of a Japanese family. *Proc. Japan Acad*, 52: 521—523, 1976.
- 5) 山田恵子, 永島重子, 岸 雅子, 他：Jr^a陰性の一家系. *日本輸血学会雑誌*, 24: 57—59, 1978.

- 6) 河瀬正晴, 木村 都, 中谷ふみよ, 他: まれな血液型 Jr (a-) の一家系と血清中の抗 Jr^a 抗体の推移. 臨床検査, (3): 319—321, 1983.
- 7) Nakajima H, Ito K: An example of anti-Jr^a causing hemolytic disease of the newborn and frequency of Jr^a antigen in the Japanese population. Vox Sang, 35: 265—267, 1978.
- 8) 東谷孝徳, 川野洋之, 塚本美津子, 他: 抗 Jr^a 抗体を産生した妊婦の 1 例. 自己血輸血会誌, 32: 64—66, 1985.
- 9) 浮田昌彦, 渡辺幸子, 渡辺文江, 他: Jr^a 不適合妊娠における抗 Jr^a 抗体の胎児・新生児への影響. 日輸血会誌, 34: 636—641, 1988.
- 10) Kendall A.G.: Clinical importance of the rare erythrocyte antibody anti-Jr^a. Transfusion, 16: 646—647, 1976.
- 11) Endo Y, Ito S, Ogiyama Y: Suspected anemia caused by maternal anti-Jra antibodies: a case report. Biomark Res, 21: 3: 23, 2015.
- 12) Masumoto A, Masuyama H, Sumida Y, et al: Successful management of anti-Jra alloimmunization in pregnancy: a case report. Gynecol Obstet Invest, 69 (2): 81—83, 2010.
- 13) 永尾暢夫, 堀 勇二, 大谷智司, 他: まれな血液型の検出と供給状況. 日本輸血学会雑誌, 39: 930—936, 1993.
- 14) 中出 亮, 宮本真基子, 高橋英夫, 他: 自動血液型判定機で使用可能なモノクローナル抗 Jra の調整. 血液事業, 18 (1): 27—32, 1995.
- 15) 山本定光, 長谷川秀弥, 石丸 健, 他: 生体肝移植術において Jr^a 抗体保有患者に Jr (a+) 陽性血を投与したが副作用の発生を認めなかった 1 症例. 血液事業, 23: 467, 2000.
- 16) 池田 亮, 小郷博昭, 浅野尚美, 他: 非血縁者間同種骨髄移植後にドナー由来の抗 Jr^a が検出された慢性骨髄性白血病の 1 例. 日本輸血細胞治療学会誌, 60 (3): 483—487, 2014.

THE FREQUENCY OF Jr (a-) AND ANTI-Jr^a POSITIVE RATES IN BLOOD DONORS FROM THE NORTH KANTO AREA

Mitsutoshi Matsuda, Koji Okazaki, Takahiro Kanbe, Hiromi Sato, Kumi Obara, Hiroyuki Igarashi, Takayuki Enomoto, Kiyoshi Minegishi and Shoichi Inaba
Kanto-Koshinetsu Block Blood Center, Saitama Processing Center

Abstract:

The rare blood type Jr (a-) is in high demand. We screened the blood of 400,000 donors for the Jr (a) antigen. The frequency of Jr (a-) was 134/238,797 (0.065%) males and 104/159,263 (0.056%) females. The total number of donors with the Jr (a-) phenotype was 238/400,000 (0.060%). There was no difference in the prevalence of Jr (a-) between the sexes or among the areas of Japan. All 35 (33.7%) donors with anti-Jr^a antibodies were female. Therefore, anti-Jr antibodies may be produced by immunization during pregnancy and delivery. Thirty-three of the 35 donors (94.3%) were positive for anti-Jr^a antibodies alone. The anti-Jr^a titer was between 1:8 and 1:512 dilution, and a titer of 1:256 dilution (12/35) was the highest. We succeeded in analyzing the IgG subclass of 14 of the anti-Jr^a-positive cases; all 14 (100%) had IgG1 and 3 also had weak IgG3.

Keywords:

Rare blood type, Jr^a, irregular antibody