

## アジア人型 DEL 赤血球：輸血患者，輸血ドナー，妊婦および将来妊孕可能女性への対応

大戸 齊<sup>1)</sup> 内川 誠<sup>2)</sup> 安田 広康<sup>1)</sup>

赤血球膜上に極少数の D 抗原が表出している DEL のうち，full length D 抗原を保持するアジア人型 DEL (*RHD*\**DEL1*, c.1227G>A) について知見が東アジアで集積している。D 陰性者へアジア人型 DEL 赤血球輸血すると稀に抗 D が産生されることがある。逆にアジア人型 DEL 者が D 陽性血輸血を受けても抗 D は産生されず，DEL 妊産婦では抗 D は原則産生されない。

D 陰性と暫定判定された輸血予定者では緊急時を除き，日本では抗 D 反応後に D 陰性確認試験(間接抗グロブリン試験)を実施し，可能な限り抗 D 吸着解離試験 (anti-D adsorption and elution test) も行っている。以下を提案する。1. C 抗原検査を導入し，D-C-(dccee, dccEE, dccEe)の妊婦および将来妊孕可能女性には，「真の D 陰性」(抗 D 吸着解離試験陰性あるいは *RHD*\**DEL1* 遺伝子陰性)，または D-C-輸血製剤を準備する。2. D 陰性確認試験と抗 D 吸着解離試験が未実施でも，緊急時は暫定 D 陰性の妊産婦と妊孕可能女性，抗 D 保有患者には「真の D 陰性」，または D-C-輸血製剤を用意する。3. 抗 D を保有していない暫定 D 陰性の男性と閉経後女性には通常の D 陰性製剤 (C 抗原陽性も可) を準備するのが現実的である。4. 妊娠女性の D 抗原感作予防に用いられる RhIG は「真の D 陰性」，または D-C-女性に限定すべきである。この方針によって，D 抗原感作を予防すべき将来妊孕可能と妊娠女性に「真の D 陰性」製剤と RhIG を優先供給が保持できる。

キーワード：DEL 赤血球，RhD 陰性，アジア人型 DEL，輸血，RhIG

### はじめに

抗 D 感作後の D 陰性確認試験(間接抗グロブリン試験)を含む D 検査で D 陰性と判定される赤血球の中に，抗 D 吸着解離試験(anti-D adsorption and elution test)をおこなうと解離液中に抗 D が検出される場合があり，その赤血球を DEL と呼ぶ<sup>1)</sup>。大久保らが 1984 年に報告し，提唱した名称 D<sup>d</sup>(後に DEL と Del が正式名称となった)<sup>1)</sup>がそれ以降世界的に使用されている。先行して 1983 年に植野らは抗 D 吸着解離試験によって D 抗原が確認されるこの RhD 変異を多数報告していた<sup>2)</sup>。

DEL は weak D とは輸血検査では区別して分類されるが，本質的に明確に線引きされる区分けではなく，抗 D 吸着解離試験によって微量 D 抗原の存在が合理的に推測されるものと定義される。実临床上，わが国では輸血前検査において抗 D 試薬で D 陰性と判定されても大部分の施設では緊急輸血を除き，通常抗グロブリン試薬を用いる D 陰性確認試験は日常的に実施されている。また，ある程度の施設では抗 D 吸着解離試験が

実施されている(図 1)。しかし，上記試験は必須ではないため，weak D や DEL は施設によっては D 陰性と判定されている可能性がある。

D 陰性受血者への DEL 赤血球輸血後に抗 D が新たに産生された，あるいは既感作の抗体価が上昇した症例が 2005 年にオーストリアと日本から報告されて以来<sup>3,4)</sup>，DEL 型赤血球輸血について，急速に関心を集め，近年多くの知見が東アジア諸国で集積されてきた。なお，オーストリアのケースで輸血された赤血球の *RHD* 遺伝子変異 (IVS5-38del4) では D 抗原が通常に発現され，DEL とは関連無く，もし DEL であったとすれば他の変異も伴っていたのではないかと他の研究者が主張している<sup>5)</sup>。ちなみに，DEL は D 抗原が極端に減少しているが，独立した抗原名ではなく，したがって抗 DEL という抗体は存在しない。

アジア人の *RHD* 遺伝子タイピングについて，DEL や weak D が疑われるドナー，受血者や妊婦に *RHD* 遺伝子検査導入を勧める意見を見聞する<sup>6,7)</sup>。日本では

1) 福島県立医科大学医学部輸血・移植免疫学

2) (前) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

連絡責任者：大戸 齊，E-mail：hit-ohito@fmu.ac.jp

〔受付日：2024 年 4 月 24 日，受理日：2024 年 5 月 21 日〕

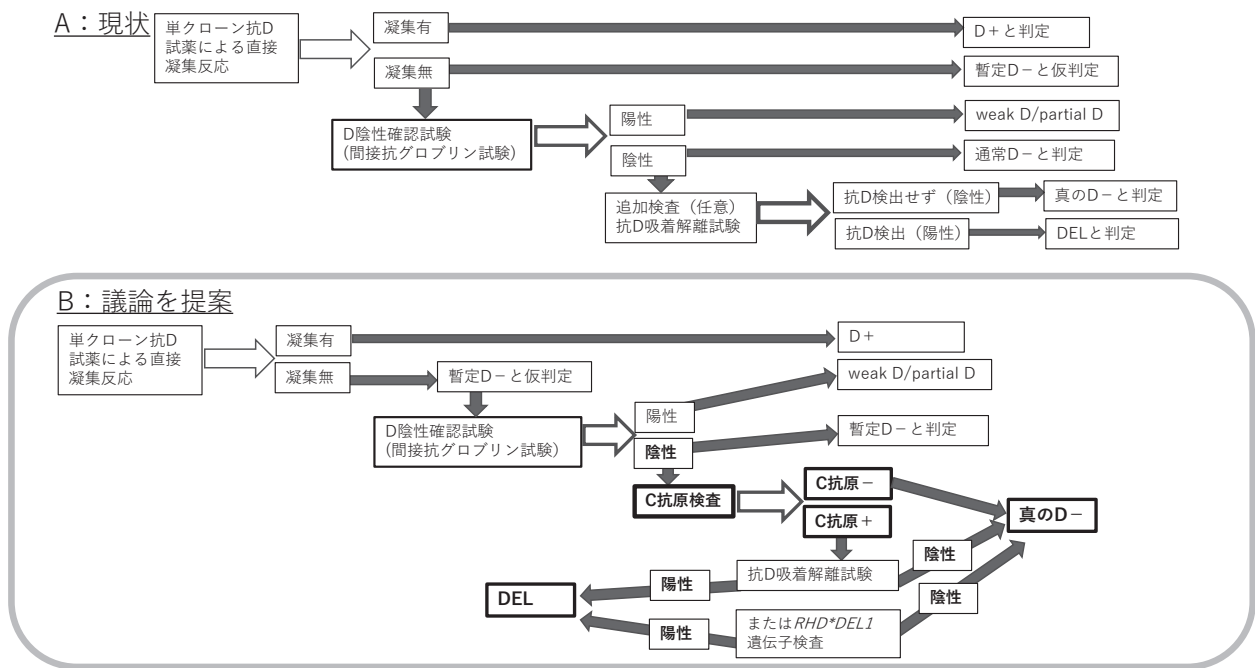


図1 現在日本で実施されているRhD検査と将来への提案

**A: 現状**

現在日本で行われているRhD検査. 抗D試薬で凝集が認められればD+と判定する. 凝集がない場合は判定保留として次にD陰性確認試験(間接抗グロブリン試験)を実施する. しかし, 緊急に輸血が必要な場合はD陰性確認試験を行わずに暫定的にD陰性として扱っても構わない. D陰性確認試験でも凝集がなければ, 暫定的にD陰性としてもよいが, 可能であれば抗D吸着解離試験を行い, 「真のD陰性」かDELを鑑別する.

**B: 議論を提案 (C抗原検査併用を推奨)**

D陰性確認試験である間接抗グロブリン試験を実施するステップまでは, 上記Aと同様である. D陰性確認試験が陰性の場合, 次にC抗原の有無を検査するものである. C抗原が検出されなければ「真のD陰性」, C抗原が検出されたらアジア人型DELを疑い, 抗D吸着解離試験, 又はRHD\*DEL1遺伝子検査を行うことを推奨する.

少子高齢化でドナー数が減少しており, D陰性血液の確保は今後困難になることも予測される. 日本人では通常の検査試薬でD陰性と判定されてもC抗原が陽性であればその約50%がDELである. 残り50%は「真のD陰性」(日本人全体では0.455%)である<sup>8)9)</sup>.

患者についても同様に, 血清学的検査で暫定D陰性と判定された患者には緊急時を除き, 間接抗グロブリン試験を用いたD陰性確認試験を実施して陰性の場合も, D陰性と即断せずに, 抗D吸着解離試験を行うことを強く推奨する. その理由として, DELと判明した患者へのD陽性血輸血が許容される根拠となるためである. また, アジア人型DEL妊産婦にはRh immune globulin (RhIG)投与が本質的に不要で, RhIGの有害反応を避け, その全量を輸入に頼っている我が国では大事な課題である.

D抗原を有するDELに関する情報を俯瞰して, DELを含む暫定D陰性者がドナーとして, 受血者として, また妊婦に遭遇した場合はどのような取り扱いが適切なのか最新知見を述べ, 議論に供したい.

なお, 本論文では抗Dで凝集しない赤血球と, 加えてD陰性確認試験にても凝集しない赤血球を「暫定D

陰性」赤血球と整理した. さらに抗D吸着解離試験陰性か, またはRHD\*DEL1遺伝子検査でDEL陰性が確認された赤血球を「真のD陰性」と定義した.

**DEL赤血球**

**1) DEL赤血球とは**

通常の抗D (IgM+IgG, IgM) 試薬を用いた直後判定およびD陰性確認試験(抗D感作後の間接抗グロブリン試験)でも凝集を認めないが, さらに抗D吸着解離試験を行うと, 解離液中に弱いながらも抗Dの特異性を有す抗体が検出される赤血球がある. このような赤血球をDEL赤血球に分類する<sup>1)</sup>. DELはweak D (D抗原基数39~1,470/cell)よりも赤血球上のD抗原基数がさらに少ない(36/cell以下)<sup>10)</sup>ため, weak Dとは輸血臨床上区別して取り扱われている. DELのうち, アジア人型DEL(RHD\*DEL1またはRHD\*01EL01)はRHD遺伝子exon 9の同義置換(c.1227G>A)によってexon 9を中心としてsplice siteが大きく影響を受けるためにD抗原の減少がもたらされると考えられている. アジア人型DELには転写産物としてD抗原は微量(全体の0.18%)ながらも通常のfull lengthで, 赤血球

表1 日本人で検出された DEL : allele name, nucleotide, and amino acid change

Allele name	Nucleotide change	Exon/intron	Amino acid change	rs number	Comment, reference
<i>RHD</i> *01EL.01 <i>RHD</i> *DEL1	c.1227G>A	exon 9	p.Lys409Lys	rs549616139	Asian type DEL, Splice site affected
<i>RHD</i> *01EL.08 <i>RHD</i> *DEL8	c.486+1G>A	intron 3	Splice site variant	rs149598033	Ref. 8, 13
<i>RHD</i> *01EL.10 <i>RHD</i> *DEL10	c.1222T>C	exon 9	p.Trp408Arg		Ref. 9
<i>RHD</i> *01EL.25 <i>RHD</i> *DEL25	c.1252T>A	exon 10	p.Stop418Lysext26 (Ter418Lysext)		Ref. 8, 13
<i>RHD</i> *01EL.45 <i>RHD</i> *DEL45	c.721A>C	exon 5	p.Thr241Pro	rs1553143921	Ref. 9
<i>RHD</i> *01N.60	c.1213C>T	exon 9	p.Gln405Ter (premature stop codon)		Ref. 9
<i>RHD</i> *01N.77	c.1228-1G>A	intron 9	Alternative splicing		Ref. 9

膜上に存在する<sup>11)</sup>. アジア人型 DEL 転写産物では exon 9, exon 8/9, exon 7/9, exon 7/8/9 の deletion が多い<sup>11)</sup>. なお, 通常の D 陽性赤血球には full-length D 抗原が 57% の割合で表出されている<sup>11)</sup>.

## 2) DEL の証明: 抗 D 吸着解離試験と遺伝子検査

抗 D 吸着解離試験はまず, 被検赤血球沈渣 (本試験) および D 陰性赤血球沈渣 (陰性対照) と等容量の 10 倍希釈調製した抗 D 試薬 (抗体価 16~32 倍程度を有する IgG 抗 D) を混和し, 37°C で 60 分間インキュベートする. 生理食塩水又は Phosphate-Buffered-Saline (PBS) で 6 回遠心洗浄後, 赤血球抗体解離試験 (DT 解離法又は酸解離法など)<sup>12)</sup> を行う. 検査に使用する抗 D には polyclonal 抗体試薬が勧められる. 被検赤血球沈渣および D 陰性赤血球沈渣 (陰性対照) から得られた解離液と D 陽性及び D 陰性赤血球との反応 (間接抗グロブリン試験) から抗 D の特異性を確認する. 本試験で抗 D の特異性が確認された場合に DEL と判定する. しかし, 抗 D 吸着解離試験の実施には熟練した技術が必要で, 使用する抗 D の選択 (吸着解離用抗 D が市販されていない) など標準化も困難で, 結果が安定しない恐れがある.

一方, アジア人型 DEL の遺伝子 (*RHD*\*DEL1) 判定は標準化しやすく, 安定した結果が得られる. 現状ではどこでも実施できるわけではないが, 将来的には解決できるのではと考えられる. 抗 D 吸着解離試験陽性となる DEL のうち *RHD*\*DEL1 保有者は日本人では 97~98%<sup>9)13)</sup> なので, ほぼ抗 D 吸着解離試験陽性は *RHD*\*DEL1 保有者となる. 特に患者では輸血選択, 妊婦では RhIG の投与決定に関係するため *RHD*\*DEL1 を中心とした遺伝子検査導入を推奨すべきと考える. 図 1 に現状 RhD 検査と今後討議を提唱する RhD 検査の流れを表わした.

## 3) DEL の遺伝子変異による分類

国際輸血学会 (ISBT) は partial D や weak D とは独立して 48 種の DEL を公式に認定している<sup>14)</sup>. 塩基配列をベースにしながら, そのうち 2 種は Del/weak D, 3 種は Del/D neg, 3 種は Del/partial D に分類されている. 48 種の DEL の塩基置換 (substitution) ・変異 (deletion と insertion) 部位は exon に限らず, intron にも原因している. 具体的には exon のみが 33 種, intron のみが 12 種, 両方の変異が 3 種である. *RHCE* 遺伝子との hybrid allele (1) や large deletion (1) も少しあるが, 多くの DEL ではアミノ酸変異による通常の D 抗原産生阻害か, DNA から messenger RNA への splicing 効率が極端に低下して, D 抗原産生が抑制されるためと考えられている<sup>14)</sup>.

表 1 に日本人に検出された DEL 遺伝子の塩基変異, アミノ酸変異, D 抗原発現低下機序を記載する<sup>8)9)13)14)</sup>. DEL の定義は抗 D 吸着解離試験で抗 D が検出されることによるのでこれまで知られていなかった機序に依るか, あるいは weak D, D 陰性に分類されている変異が DEL として検出される場合もある<sup>9)</sup>.

## 日本人の DEL 頻度と C 抗原との関連

日本人 D 陰性献血ドナー 3,526 人を対象に行った *RHD* 遺伝子検査で 318 人 (9.0%) からアジア人型 DEL が検出された. うち, 303 人は *RHD* 欠損 *RHD*\*01N.01 とのヘテロ接合体で, 11 人は *RHD*\*DEL1 のホモ接合体であった<sup>13)</sup>. 「真の D 陰性」は 3,201 人 (90.1%) で, そのうち *RHD*\*01N.01 のホモ接合体が 3,091 人 (87.7%), 103 人 (2.9%) が *RHD*\*D-CE-(3-9)-D (別名 *RHD*\*01N.04), 残りの 7 名 (0.2%) は他の *RHD* 遺伝子を保有していた<sup>13)</sup>. 一般的に日本人の 0.5% が D 陰性とタイプされるが, アジア人型 DEL を除外すると, 「真の D 陰性」は 0.455%

と推定された。

日本人で検出されるアジア人型 DEL 保有者は全て C 抗原が陽性で、*RHD\*DEL1* は *RHCe* 遺伝子と *cis* の位置で連鎖している<sup>9)</sup>。重要なことは、患者とドナーで D-C+ 日本人の扱いは異なることである。D-C+ 者の 54~60% は「真の D 陰性」であるが、40~46% は DEL である<sup>9)13)</sup>。抗 D 吸着解離試験、又は遺伝子検査を行わずに D-C+ 全数をアジア人型 DEL と即断してはならない。ドナーの場合は D-C+ であれば、DEL の可能性があるため、輸血血液としては D-C+ を避けることにより、日本人妊孕可能女性の抗 D 獲得を避けることができる。

### 輸血患者が D 陰性の場合

#### 1) 「真の D 陰性」者がアジア人型 DEL 赤血球の輸血を受けた場合

暫定 D 陰性受血者には緊急輸血を除き、原則 D 陰性赤血球を輸血する。このような輸血を行っても、輸血血液の中に DEL ドナーからの赤血球が混在していると受血者が「真の D 陰性」の場合には抗 D 産生を導くことがある<sup>4)15)</sup>。これまで世界で 22 例の輸血患者に抗 D の抗体産生または抗体上昇が報告されている<sup>9)</sup>。17 例は東アジアから、5 例はカナダと欧州からである。抗体産生時期などから primary response 4 例、secondary response 16 例、2 例は不明であった。遅延型溶血反応を認めたのは 2 例にとどまり、他には溶血反応はなかったと推定された。原因赤血球はアジア人型 DEL が 17 例、5 例（白人）は exon 欠損タイプの partial DEL タイプと推定された。

DEL 赤血球輸血による抗 D 産生のインパクトはどの程度だろうか。日本では D 陰性者のうち年間 700 人が DEL 赤血球輸血を受け、その半数が輸血後抗体スクリーニングを行ったとして抗体産生者は毎年 1 名未満であることから DEL 赤血球輸血による D 抗原感作率は極めて低く、0.3% 未満であろうと我々は推定している<sup>9)</sup>。白人多数社会で D 陰性者への D 陽性赤血球輸血によって 20~50% が抗 D を獲得する割合に比して DEL 赤血球の抗原性は圧倒的に低い<sup>16)17)</sup>。

#### 2) アジア人型 DEL 者が D 陽性赤血球の輸血を受けた場合

アジア人型 DEL 者に D 陽性赤血球を輸血して抗 D を産生した症例は見当たらない。理由は微量ではあっても full length D 抗原が発現されているため D 抗原感作が惹起されないと考えられている。そのため、東アジアでは通常検査で D 陰性や weak D と判定されたら、遺伝子検査を用いてアジア人型 DEL の評価を行う動きがある<sup>18)</sup>。もし、受血予定者がアジア人型 DEL と確定されれば、D 陽性として扱い、輸血を受ける場合、D 陽性赤血球を輸血するという提唱である。

#### 3) アジア人型 DEL 者が妊娠分娩した場合、抗 D を獲得するか

アジア人型 DEL 女性が妊娠によって抗 D を産生した一例が日本から報告されている<sup>19)</sup>。しかし、中国での大規模観察ではアジア人型 DEL 女性で妊娠後に抗 D 産生者はおらず (0/1,032)、「真の D 陰性」者の抗 D 検出率 2.6% (79/3,009) とは大きな差異が見られた。この結果から、アジア人型 DEL 女性には妊娠中と分娩後などに実施する D 抗原感作予防のための RhIG 投与は不要と結論している<sup>11)</sup>。抗 D を産生した日本人の一例は D 抗原感作が起きやすいとされている *HLA-DRB1\*15:01* を保有し、同時に *HLA-DQB1\*02:02* も保有していた。後者はやはり D 抗原感作が起きやすい *DQB1\*02:01* と 1 アミノ酸置換であった。そのため、我々はこの症例は例外的なものと考えている<sup>19)</sup>。

D 陰性妊娠女性は妊娠中期と分娩後や流産後に RhIG の投与を行って、D 抗原感作を予防する。しかし、アジア人型 DEL 女性は白人における weak D types 1, 2, 3 と黒人における types 4.1, 4.2 と同様に本質的に D 抗原陽性で、抗体を獲得しないので、RhIG 投与は不要となる<sup>20)21)</sup>。なお、C 抗原タイピングの併用だけでは「真の D 陰性」や partial D の判定は難しい。稀ではあるが、partial D や exon 欠損タイプの DEL は RhIG 投与の適応がある。これらには、詳細な遺伝子検査を行わないと同定は困難である。アジア人型 DEL において、C 抗原検査を併用して D-C+ の場合、その半数は「真の D 陰性」なので、やはり抗 D 吸着解離試験あるいは *RHD\*DEL1* 遺伝子検査は必要である。抗 D 保有ドナーのプール血漿から製造されるポリクローナル RhIG は全数輸入に依存しており、かつアジア人型 DEL 妊婦に投与することは有害事象も想定され、無意味である。RhIG 有効利用の観点から、暫定 D 陰性の妊産婦には少なくとも抗 D 吸着解離試験を実施して、「真の D 陰性」が否定されたアジア人型 DEL 者には将来 RhIG 投与を控えることを提案する。

#### 4) D 陰性患者への輸血：妊孕可能女性、抗 D 保有者 vs 男性および閉経後女性

D 陰性確認試験や抗 D 吸着解離試験を行っていない D 陰性疑い者全員に「真の D 陰性」赤血球を輸血する必要性に疑問が生じている。「真の D 陰性」受血者には「真の D 陰性」赤血球を準備するが、「真の D 陰性」であるか未確定の場合は現在または将来に妊孕可能な女性と抗 D 保有者（第 1 グループ）に限って「真の D 陰性」、または表現型「D-C-」の血液を準備するのが実際的である。しかし、抗 D を保有しない「真の D 陰性」が未確定の男性患者や閉経期を過ぎた女性の場合は優先度を下げた第 2 グループと考えるべきである。これは DEL にも「真の D 陰性」赤血球を輸血準備す

表 2-1 世界の供血血液への RHD 遺伝子検査

導入年	国 地域	対象者 (検査人数)	標的 RHD 遺伝子	文献 報告者
2011 ~ 2013	スイス赤十字 (Bern)	D 陰性ドナー (pool)	exon 3, 5, 10	Ref. 24 Crottet
	スイス赤十字 (Zurich)	D 陰性ドナー	intron 4, exon 5+7 (for pool) exon 5, 7, 3+ (for single)	Ref. 24 Crottet
2002	ドイツ赤十字 (南西部)	D 陰性ドナー (pool)	intron 4	Ref. 25 Flegel
~ 2013	ドイツ赤十字 (中部)	D 陰性ドナー (pool)	exon 7	Ref. 6 Wagner
~ 2009	オーストリア赤十字 (北部)	D 陰性ドナー (pool)	intron 4, 7, 10	Ref. 26 Polin
~ 2013	オーストリア赤十字 (Innsbruck)	C, or E 陰性ドナー (single)	?	Ref. 6 Wagner
2017 ~ 2022	デンマーク, コペンハー ゲン大学血液センター	一般供血者 (35,305 人)	RHD Exon 5 & 7 他に ABO, RHCE, KEL など 19 種	Ref. 27 Rieneck

表 2-2 血清学的 D 陰性妊婦 (抗 D 非保有者と保有者) への RHD 遺伝子診断

報告年 国	対象者, 人数	標的 RHD exon/intron	「真の D 陰性」 (RHD 遺伝子検出せず)	RHD 遺伝子検出	reference
2014 オーストラリア	抗 D 未感作 D 陰性妊婦 603 名	Exon 4, 5, 10	597/603 (99%)	6 名 (1%)	Ref. 28 Hyland
	抗体保有 (特異性不明) D 陰性妊婦 110 名		104/110 (94.5%)	6 名 (5.5%)	

ば, 「真の D 陰性」赤血球の不足が危惧されるためである。血小板や新鮮凍結血漿の輸血も同様である。

### 血液型遺伝子タイピングの現状

DEL, 特にアジア人型 DEL 検査を再考するうえで, RHD\*DEL1 遺伝子型検査導入も視野に入れ, 世界と日本で RHD 遺伝子検査はどのように普及しているか, 概観したい。

#### 1) ドナーの血液型遺伝子タイピング

現代の遺伝子タイピング技術は輸血関連分野でも赤血球型, 白血球型 human leukocyte antigen (HLA), 血小板型 human platelet antigen (HPA) を高精度で確定することが可能となっている。2011 年頃より, 欧州の一部では RHD 遺伝子タイピングが導入されてきた (表 2-1, 表 2-2)。しかし, 米国では全面的なドナー RHD タイピングには至っていないようである。2022 年オランダで行われた討議では遺伝子タイプされたドナー血を輸血に用いることにより, 受血者の同種免疫感作の減少や適合血の供給がより容易になると意見が一致した。反面, 遠隔地間の供給が必要になり配送費用の増加, 広範囲遺伝子タイピングを行うドナーへの説明が適切に実施可能か, 個人情報保持は真に可能か等の危惧も共有されている<sup>21)22)</sup>。

遺伝子検査は日本でのドナー検査には限定的にしか

用いられていない。日本赤十字社中央血液研究所は血清学的判定が困難なケースに限って遺伝子検査を行い, 必要に応じて RHD 遺伝子全エキソン (1, 2, 3, 4-6, 7, 8, 9, 10) を標的にして, RHD 遺伝子の塩基配列を決定している。なお, 日本赤十字社は輸血上重要な血液型 (RhD, RhC/c, RhE/e, Fy<sup>b</sup>, Di<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, M, S, Le<sup>a</sup>) は初回献血者と検査履歴のない献血者を中心に血清学的検査を行い, 不規則抗体保有者へ抗原陰性赤血球として供給している。また稀な血液型 (D<sup>-</sup>, Bombay, para-Bombay, I<sup>-</sup>, Ko, Jr(a<sup>-</sup>), p, Lan<sup>-</sup>, En(a<sup>-</sup>), IFC<sup>-</sup>, Fy3<sup>-</sup>, In(Lu)) についても血清学的検査に加えて必要に応じて遺伝子検査を実施し, 稀な血液型として登録している<sup>22)</sup>。

#### 2) 受血者, 特に日本における血液型遺伝子タイピングは必要か

殆どの患者には大規模な遺伝子タイピングは必要ないと考えられる。しかし, 今後, 抗 D 吸着解離試験に用いるポリクローナル抗体が入手困難になることも想定しなければならない。また, モノクローナル抗体による抗 D 吸着解離試験についても手技的に検討の余地がある。そのため, 遺伝子タイピングは血清学的検査を補填する一助になり得ると考えられる。

D 陰性も含めて検出頻度が低い血液型はそれぞれの高頻度抗原に対する抗体保有者に優先して供給するこ

とにより、稀な血液型（表現型）献血者の負担が軽減することが期待できる。東アジアにおいてD陰性者は人口の0.2~0.5%であるので、「真のD陰性」赤血球は将来も含み妊孕可能な女性（第1グループ）を最優先して供給されるべきである。抗Dを保有しない他の受血者（第2グループ）はその次に位置するであろう<sup>22)</sup>。

DELのうち、白人で多く見つかるD抗原部分欠損（partial D）受血者（*RHD* (IVS3+1g>a), *RHD* (IVS5-38del4), *RHD\*148+1 T* (*RHD\*01EL31*), *RHD-CE* (4-7)-D, *RHD\*01EL44* (*RHD-CE[4-9]-D*), *RHD-CE* (2-5)-D)ではD抗原に曝露後に抗Dを産生する場合がある<sup>10)</sup>。これらpartial Dの確定診断には遺伝子検査が必要であるが、日本ではD抗原部分欠損者はごく稀である。一方、東アジアで多く見つかるアジア人型DEL者では抗Dを産生するのはきわめて稀である（例外的1例あり<sup>19)</sup>）。

## まとめ

D陰性輸血製剤の需給バランス、輸血臨床とD陰性母体免疫感作予防においてDELの検査と臨床的位置づけについての討議を開始することを提案したい。

### 1. 輸血患者、妊婦と妊孕可能女性のD陰性確認試験とC抗原検査（図1）

通常のRhD検査でD陰性が推測される場合、緊急輸血でない限り、間接抗グロブリン試験によるD陰性確認試験を実施する。D陰性確認試験が陰性の場合、さらに抗D吸着解離試験か、あるいは*RHD\*DEL1*遺伝子を追加検査するのが望ましい。D陰性確認試験陰性かつC抗原陰性(D-C-すなわち表現型dccee, dccEe, dccEE)と判定されたら、ほとんどがDEL陰性を意味し、臨床的には「真のD陰性」として扱う。

1) C抗原を欠くD-C-受血者の輸血には「真のD陰性」赤血球、あるいはD-C-赤血球を手配する。抗D吸着解離試験が陰性、あるいは*RHD\*DEL1*遺伝子が陰性の場合も同様である。とくに妊産婦、将来妊孕可能女性、抗D保有者（第1グループ）には優先して、「真のD陰性」、あるいはD-C-血液製剤を準備する。

2) 暫定D陰性の妊産婦、将来妊孕可能女性と抗D保有者（第1グループ）への輸血には「真のD陰性」赤血球、あるいはD-C-赤血球を優先手配する。抗D吸着解離試験や*RHD\*DEL1*遺伝子検査が未検査で抗Dを保有しない男性患者と閉経後の女性（第2グループ）には、通常のD陰性輸血製剤（C抗原の有無を問わない）を手配する。

### 2. 妊産婦のRhIG投与

D陰性が推測される妊産婦には、確実にD陰性確認試験を行い、D陰性確認試験が陰性の場合にはC抗原検査を実施する。C陰性であれば「真のD陰性」とする。

C陽性であればDEL型を疑い、抗D吸着解離試験か*RHD\*DEL1*遺伝子検査を行って、「真のD陰性」かDELかを判定する。DEL型であればD陽性として取り扱い、将来的にはRhIG投与は行わない方向を提案する。

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) Okubo Y, Yamaguchi H, Tomita T, et al: A D variant, D<sup>o</sup>? Transfusion, 24: 542, 1984.
- 2) 植野正秋, 吉田扶二子, 古沢 彰: D陰性者を対象とした解離試験について. 血液事業, 6: 627-628, 1983.
- 3) Wagner T, Körmöczí GF, Buchta C, et al: Anti-D immunization by DEL red blood cells. Transfusion, 45: 520-526, 2005.
- 4) Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, et al: Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. Transfusion, 45: 1581-1584, 2005.
- 5) von Zabern I, Flegel WA: IVS5-38del4 deletion in the *RHD* gene does not cause a DEL phenotype: relevance for *RHD* alleles including *DFR-3*. Transfusion, 47: 1552-1555, 2007.
- 6) Wagner FF: *RHD* PCR of D-negative Blood Donors. Transfus Med Hemother, 40: 172-181, 2013.
- 7) Seo MH, Won EJ, Hong YJ, et al: An effective diagnostic strategy for accurate detection of RhD variants including Asian DEL type in apparently RhD-negative blood donors in Korea. Vox Sang, 111: 425-430, 2016.
- 8) 内川 誠: Rh(RH)血液型: Rh-associated glycoprotein (RHAG) 血液型, 編著 前田平生, 大戸 齊, 岡崎 仁, 輸血学, 改訂第4版, 中外医学社, 東京, 2018, 213-260.
- 9) Ito S, Ohto H, Ogiyama Y, et al: A practical and effective strategy in East Asia to prevent anti-D alloimmunization in patients by C/c phenotyping of serologic RhD-negative blood donors. eJHaem, 2: 750-756, 2021.
- 10) Körmöczí GF, Gassner C, Shao CP, et al: A comprehensive analysis of DEL types: partial D, individuals are prone to anti-D alloimmunization. Transfusion, 45: 1561-1567, 2005.
- 11) Ji Y, Luo Y, Wen J, et al: Patients with Asian-type DEL can safely be transfused with RhD-positive blood. Blood, 141: 2141-2150, 2023.
- 12) 浅野尚美: 5.3抗体解離試験, 監修 一般社団法人日本臨床衛生検査技師会, 輸血・移植検査技術教本第2版, 丸善出版, 東京, 2023, 82-91.

- 13) Ogasawara K, Suzuki Y, Sasaki K, et al: Molecular basis for D<sup>-</sup> Japanese: identification of novel DEL and D<sup>-</sup> alleles. *Vox Sang*, 109: 359–365, 2015.
- 14) ISBT: Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology. Blood Group Allele Tables. 004 RHD Alleles | The International Society of Blood Transfusion (ISBT) (isbtweb.org). (2023/9/19 accessed).
- 15) Kim KH, Kim KE, Woo KS, et al: Primary anti-D immunization by DEL red blood cells. *Korean J Lab Med*, 29: 361–365, 2009.
- 16) Yazer MH, Delaney M, Doughty H, et al: It is time to reconsider the risks of transfusing RhD negative females of childbearing potential with RhD Positive red blood cells in bleeding emergencies. *Transfusion*, 59: 3794–3799, 2019.
- 17) Flegel WA, Wagner FF, O Donghaile DP: Anti-D immunization rates may exceed 50% in many clinically relevant settings, despite varying widely among patient cohorts. *Transfusion*, 60: 1109–1110, 2020.
- 18) Chun S, Kim H, Yun JW, et al: RHD genotyping is recommended for all patients with serological weak-D phenotype in Asian populations—Cases with coexistence of weak-D and Asia type DEL alleles results in complete expression of D-antigen. *Transfus Apher Sci*, 59: 102807, 2020.
- 19) Ohto H, Ito S, Srivastava K, et al: Asian-type DEL (*RHD* \**DEL1*) with an allo-anti-D: A paradoxical observation in a healthy multiparous woman. *Transfusion*, 63: 1601–1611, 2023.
- 20) Flegel WA, Denomme GA, Queenan JT, et al: It's time to phase out "serologic weak D phenotype" and resolve D types with *RHD* genotyping including weak D type 4. *Transfusion*, 60: 855–859, 2020.
- 21) Jeong IH, Yu S, Kim TY, et al: Guide to Rho (D) Immune Globulin in Women With Molecularly Defined Asian-type DEL (c.1227G>A). *Ann Lab Med*, 44: 307–313, 2024.
- 22) Luken JS, Ritsema SP, Van der Wal MM, et al: Mapping anticipated advantages and disadvantages of implementation of extensive donor genotyping: A focus group approach. *Transfus Med*, 32: 366–374, 2022.
- 23) Ohto H, Flegel WA, Safic Stanic H: When should RhD-negative recipients be spared the transfusion of DEL red cells to avoid anti-D alloimmunization? *Transfusion*, 62: 2405–2408, 2022.
- 24) Crottet SL, Henny C, Meyer S, et al: Implementation of a mandatory donor RHD screening in Switzerland. *Transfus Apher Sci*, 50: 169–174, 2014.
- 25) Flegel WA, von Zabern I, Wagner FF: Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D<sup>-</sup> red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. *Transfusion*, 49: 465–471, 2009.
- 26) Polin H, Danzer M, Gaszner W, et al: Identification of RHD alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D<sup>-</sup> blood donors in Upper Austria. *Transfusion*, 49: 676–681, 2009.
- 27) Rieneck K, Krog GR, Clausen FB, et al: Blood donor genotyping for prediction of blood group antigens: Results from 5 years' experience (2017-2022). *Vox Sang*, 118: 980–987, 2023.
- 28) Hyland CA, Gardener GJ, O'Brien H, et al: Strategy for managing maternal variant RHD alleles in Rhesus D negative obstetric populations during fetal *RHD* genotyping. *Prenat Diagn*, 34: 56–62, 2014.

## ASIAN TYPE DEL: TESTS FOR RED CELLS AND MANAGERMENTS FOR RECIPIENTS, DONORS, AND PREGNANT/POTENTIAL CHILDBEARING WOMEN

Hitoshi Ohto<sup>1)</sup>, Makoto Uchikawa<sup>2)</sup> and Hiroyasu Yasuda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup>Japanese Red Cross Society Kanto-Koshinetsu Block Blood Center (former)

### Keywords:

DEL, RhD<sup>-</sup>, Asian-type DEL, transfusion, RhIG