

[報告]

まれな血液型献血者検出における
広域事業運営体制化の効果について

日本赤十字社東北ブロック血液センター

高橋美都保, 伊藤正一, 荻山佳子, 浅野朋美, 菱沼智子, 加賀屋美佳, 福村雅史,
入野美千代, 小原健良, 鈴木 光, 伊藤 孝, 峯岸正好, 清水 博Wide-area management system of the Blood Services in Japan
makes a detection of rare blood group donors more efficiently*Japanese Red Cross Tohoku Block Blood Center*Miduho Takahashi, Shoichi Ito, Yoshiko Ogiyama, Tomomi Asano, Tomoko Hishinuma,
Haruka Kagaya, Masashi Fukumura, Michiyo Irino, Kenryo Obara, Ko Suzuki,
Takashi Ito, Masayoshi Minegishi and Hiroshi Shimizu

抄 録

日本赤十字社では、献血者検体を用いてまれな血液型抗原検査を実施し、まれな血液型製剤の確保に努めている。今回、東北ブロック血液センター管内における広域事業運営体制化検査集約前の5年間を前期、検査集約後の5年間を後期として、まれな血液型の新規検出数、登録者数および製剤供給数の状況を比較した。日本赤十字社のまれな血液型分類によるⅠ群の新規検出頻度は、前期が12.3万人に1人、後期が3.3万人に1人であった。Ⅱ群のJr(a-)型、Fy(a-)型およびDi(b-)型の検出頻度も後期において顕著に増加した。まれな血液型製剤需要の95.3%はⅡ群であり、その中でもJr(a-)型が61.1%を占めた。検査業務が集約されたことで、Ⅱ群のまれな血液型製剤の92.9%を照射赤血球液-LR「日赤」で供給することができた。以上の結果は広域事業運営体制化によってもたらされた効果であると思われた。

Key words: rare blood donors, high-throughput screening,
stable blood supply

1 はじめに

赤血球膜表面上に存在する同種抗原は、国際輸血学会において現在までに339種類が確認されている。これらのうち、297抗原が33系列の血液型システムに分類されている¹⁾。その他、700シリーズ低頻度抗原が18抗原、900シリーズ高頻度抗原が6抗原、コレクションが18抗原知られている。

まれな血液型とは、これらの血液型集団内において、高頻度抗原を欠く血液型をいい、各国で共通するものではない。我が国においては、30種類以上のまれな血液型が確認されているが、その検出頻度は数百人から数十万人に1人とかなり差がある。日本赤十字社では、検出頻度が極めて低い血液型をⅠ群、Ⅰ群に比べ検出頻度がやや高

い血液型をⅡ群として分類している（表1）。

日本人から検出される高頻度抗原に対する抗体（以下、「高頻度抗体」と略す。）のうち、抗En^a、抗Rh17、抗P、抗PP1P^K、抗K_u、抗Di^bおよび抗Hなどは対応する抗原を有する赤血球を生体内で破壊し、溶血性輸血副作用の原因となる赤血球抗体である^{2)~6)}。これらの抗体を保有した患者が赤血球輸血を行う場合、本人と同じまれな血液型の血液が必要となるが、その検出頻度は数千人から数十万人に1人と非常に低く、血液を確保することは容易ではない。日本赤十字社がまれな血液型血液製剤を安定的に供給するためには、充分な数のまれな血液型登録者数を確保することが必要である⁷⁾。

今回、東北ブロック血液センター管内において、広域事業運営体制化（以下、「ブロック化」と略す。）に伴う検査集約を契機にまれな血液型検出を日常業務として導入し、新規検出および登録者の確保に努めた。その成果について報告する。

2 方 法

平成15年度から平成19年度までの検査集約前を前期、平成21年度から平成25年度までの検査集約後を後期とした。平成20年度は集約移行期間のため、調査対象期間から除外した。なお、前期および後期登録者数は平成19年度末および平成25年度末の時点とした。これらの期間について、東北ブロック血液センター管内の献血者を対象とし、まれな血液型の新規検出数、登録者数および製剤供給数を比較した。前期は検査集約前であるため東北ブロック血液センター管内の各地域血液センター（青森、岩手、秋田、宮城、山形および福島）で実施した結果を合算し、後期は検査集約後であるため、東北ブロック血液センターで実施した結果に基づき集計した。

3 結 果

まれな血液型の新規検出では、I群が前期615,932件中5例を、後期426,709件中13例を検

表1 まれな血液型(表現型)

群	血液型	表現型
I 群	MNS	M^k/M^k , En(a-), $Mi.V/Mi.V$, N^{sat}/N^{sat} , S-s-U-
	P1PK, Globoside	p, P ^k
	Rh	Rh _{null} , Rh _{mod} , D--, Dc-, R _Z R _Z , r _Y r _Y , r' r'
	Lutheran	Lu(a-b-), In(Lu)
	Kell	K ₀ , Kp(a+b-), Kp(a-b-), k-, K _{mod} , K14-, K18-, KYOR-
	Duffy	Fy(a-b-)
	Kidd	Jk(a-b-)
	Dombrock	Gy(a-)
	Landsteiner-Wiener	LW(a-b-)
	H	Bombay, para-Bombay
	Kx	Kx- (McLeod)
	Gerbich	GE: -2, -3
	Cromer	IFC-, UMC-, Dr(a-)
	Ok	Ok(a-)
	John Milton Hagen	JMH-
	I	I-
	Lan	Lan-
	Er	Er(a-)
	Emm	Emm-
	Ⅱ群でかつRho(D)陰性のもの、およびⅡ群の表現型が2つ以上重なったもの	
Ⅱ 群	MNS	s-
	Duffy	Fy(a-b+)
	Diego	Di(a+b-)
	Dombrock	Do(a+b-)
	Junior	Jr(a-)

出した (図 1 a)。前期で検出した I 群の内訳は D-- 型 (1 例) および K_o 型 (4 例) のみであった。一方、後期は D-- 型 (2 例), K_o 型 (3 例), s- & Fy (a-) 型 (5 例), そのほか, Fy (a-b-) 型, Lan- 型および K_{mod} 型をそれぞれ 1 例ずつ検出した。I 群の検出頻度は, 前期が 12.3 万人に 1 人 (0.0008%), 後期が 3.3 万人に 1 人 (0.003%) であった。II 群の Jr (a-) 型, Fy (a-) 型および Di (b-) 型の検出は後期において顕著に増加した。II 群の中で検出頻度が低い Jr (a-) 型と比較すると, 前期は 681,353 件中 58 例, 後期は 1,286,119 件中 201 例を検出した (図 1 b)。この結果, Jr (a-) 型の検出頻度は, 前期の 11,747 人に 1 人 (0.009%) に比し, 後期は 6,399 人に 1 人 (0.016%) と 1.8 倍に上昇した。

後期におけるまれな血液型の登録者数は, 前期と比較すると, I 群は D-- が 2 人増え, そのほか, K_o 型, I- 型, Lu (a-b-) 型, Kp (a-b-) 型, s- & Fy (a-) 型および Fy (a-) & Di (b-) 型がそれぞれ 1 人ずつ増

えて合計 8 人増加した (図 2 a)。II 群は s- 型が 1 人減, それ以外は Fy (a-) 型が 402 人増, Di (b-) 型が 235 人増, および Jr (a-) 型が 148 人増であり, 合計 784 人増加した (図 2 b)。その結果, 登録者数は I 群が 60 人および II 群が 1,476 人となった。

まれな血液型血液の供給数は, 前期 306 本および後期 364 本であった。いずれも II 群が大多数を占め, 前期 97.1% (297 本) および後期 95.3% (347 本) であった。

II 群の中でも Jr (a-) 型が最も多く, その割合は, 前期 86.2% (256 本) および後期 61.1% (212 本) であった (図 3 a)。また, 供給された血液製剤の種類別を比較すると, 照射解凍赤血球液-LR「日赤」(以下, 「Ir-FTRC-LR」と略す。)の供給数が, 49.3% (151 本) から 7.1% (26 本) と大幅に減少し, 照射赤血球液-LR「日赤」(以下, 「Ir-RBC-LR」と略す。)による供給数が前期 50.7% (155 本) から後期 92.9% (338 本) へ増加した (図 3 b)。

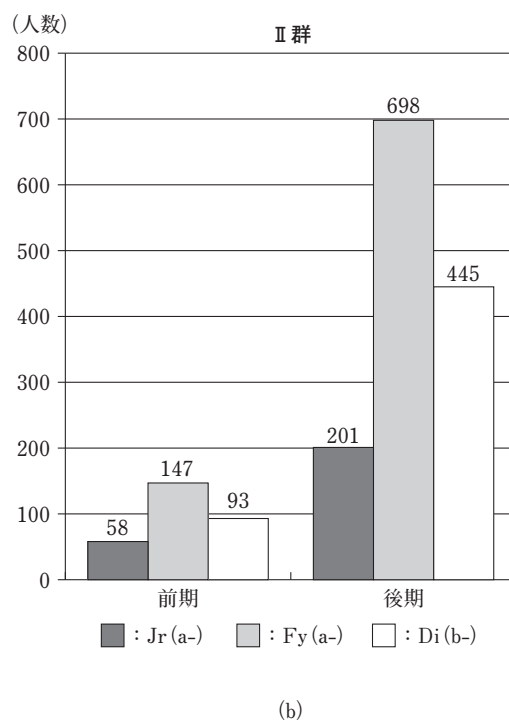
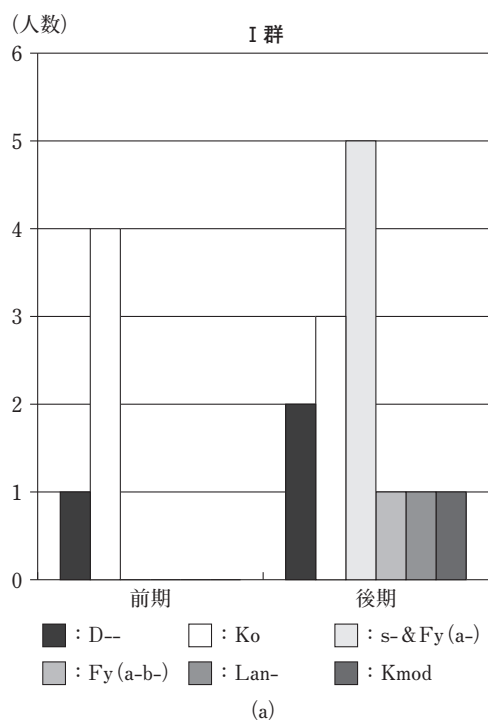


図 1 まれな血液型新規検出数 (東北)

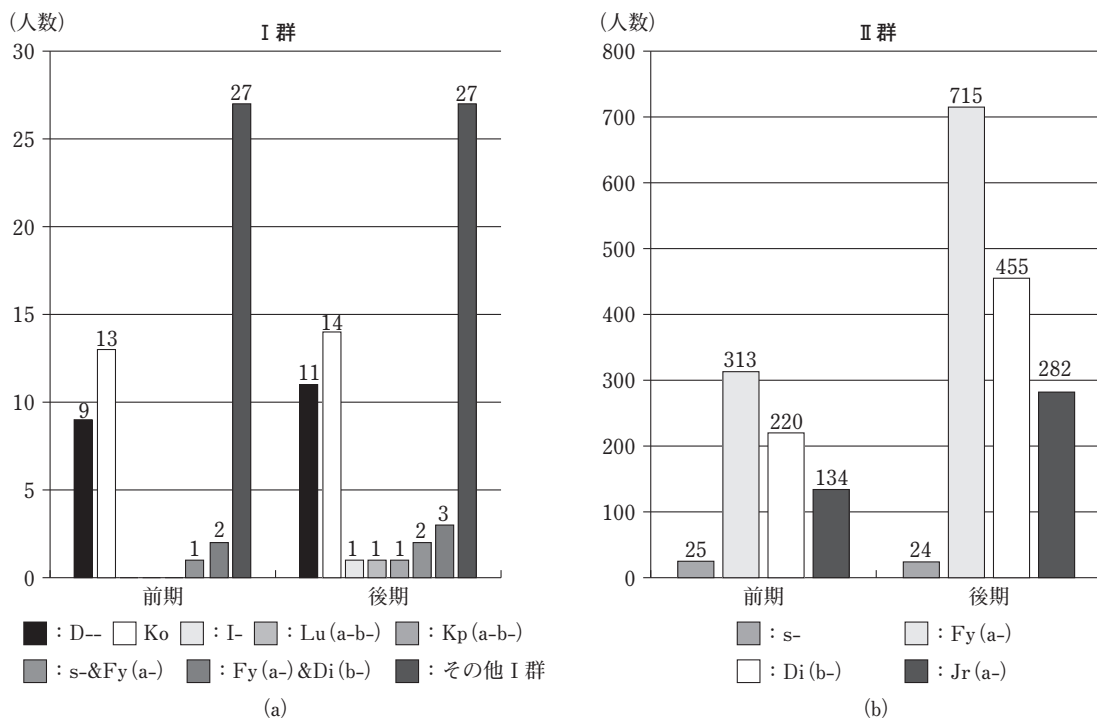


図2 まれな血液型登録者数(東北)

4 考 察

ブロック化後、献血者のまれな血液型の検出を日常業務として取り入れた効果について、検査集約前(前期)および検査集約後(後期)に区分し、新規検出数、登録者数および製剤供給数を比較した結果、新規検出数は増加し、それに伴って登録者数も増加した。平成25年度末の全国のまれな血液型登録者数は、I群が783人およびII群が9,631人であり、東北ブロック血液センター管内の占めるI群およびII群の登録者割合は、前期9.6%から後期14.7%へ増加した。新規検出数が増加した大きな要因は、ブロック化に伴う検査集約によって検査体制が大きく変化したことにある。検査集約前のまれな血液型検査は、各地域血液センターにおける任意検査の位置付けであり、必ずしも計画的かつ効率的に実施されている状況にはなかったと推測される。しかし、ブロック化に伴う検査集約によって自動輸血検査装置PK7300(以下、「PK7300」と略す。)等のハード面

が整備され、製品検査と並行してまれな血液型検査を行える体制が整った。また、新たに整備された検体抜取装置により、新規献血者をピックアップすることで再来献血者を重複検査することなく、効率的に検出できる体制となった。これら検査機器等の整備は、ブロック化したことによってもたらされたものである。

まれな血液型は、患者では血清中に高頻度抗体が検出され、判明することが多い。一方、献血者の場合は、積極的な抗原スクリーニング検査によって検出される例が多い。諸外国においては、まれな血液型の判定用抗血清が入手できない等の理由から、患者および献血者の一部の血液型判定にDNAタイピングが取り入れられている^{8)~14)}。一方、我が国では、関東甲信越ブロック血液センターおよび近畿ブロック血液センターが中心となって抗体産生融合細胞株を樹立し、作製された血液型抗原に対する単クローン抗体が献血者血液のまれな血液型判定を可能にした^{15), 16)}。さらに、単

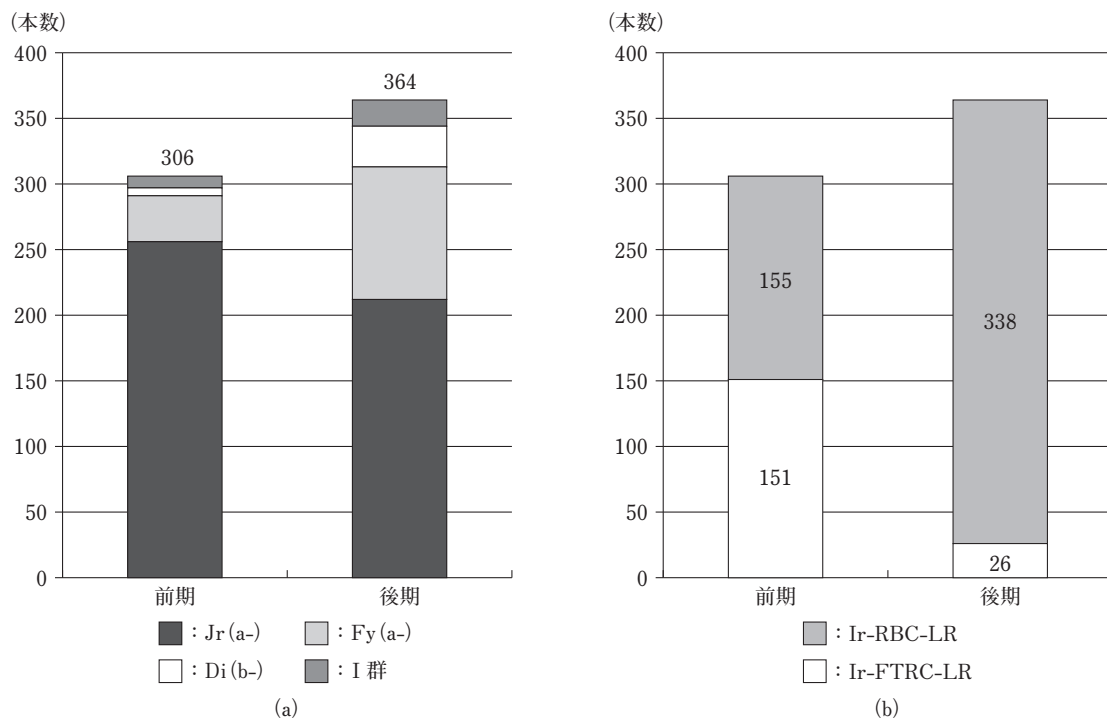


図3 まれな血液型製剤供給数(東北)

クローン抗体を使用したPK7300による検査は、多数検体の処理に適しており、まれな血液型の効率的な検出に有用であった。

我が国で検出される高頻度抗体の中で最も多いのは抗Jr^aである。抗Jr^aは臨床的意義が明らかにされておらず、また有害事象は皆無ではない^{17)~19)}。したがって、抗Jr^a保有者には可能な限りJr(a-)型赤血球を輸血するため、Jr(a-)型赤血球の供給数は年々増加傾向にある。Jr(a-)型の検出頻度は、他の報告では1,600人に1人(0.06%)程度と推定されている^{20), 21)}。今回の集計では過去にまれな血液型と判明している献血者を除外しているため、本来の検出頻度を算出することはできなかった。

まれな血液型赤血球製剤を使用する医療機関のニーズは、Ir-RBC-LRが第一希望であるが、検出頻度の高いⅡ群においてもIr-RBC-LRを確保することが難しい場合もあり、検査集約前はIr-FTRC-LRの製剤供給が大部分を占めた。ブ

ロック化前はまれな血液型と判明している献血者が再来した場合、その血液はすべてIr-FTRC-LRの製造とされた。ブロック化後、まれな血液型の検出を効率化させたことで、以前よりも検出頻度が高くなり、Ⅰ群に比べ需要の多いⅡ群の血液は、Ir-RBC-LRの状態ですべて一定期間保管する体制へと変更した。これによって東北ブロック血液センター管内のまれな血液型血液製剤は一元管理され、ニーズに応じた供給体制が可能となった。その結果、後期においてはⅡ群のまれな血液型製剤の92.9%をIr-RBC-LRで供給することができた。

検査集約およびブロック化の効果により、まれな血液型登録者数は増加した。しかし、登録者全体の69%は50歳代以上が占めている。日本赤十字社血液事業本部がまとめた「血液事業年度報」平成25年度版によれば、献血者年代別構成比において、10歳代が占める献血率は5.9%と報告されている²²⁾。今後、我が国においては少子高齢化がさらに進み、若年層における献血人口の減少は

避けられない。そのため、将来にわたって、まれな血液型製剤を安定的に供給するためには、10歳代および20歳代の若年層からまれな血液型を検出し、登録者を確保することが急務である。とくにI群のまれな血液型の検出には数万人レベルでの検索が必要となることから、全国規模でまれな血液型検査を継続的に取り組む必要があると考える。また、I群のまれな血液型については、登録管理部门との連携により、既にまれな血液型と判明しているI群登録者からの血液確保を推進することも必要である。

5 結 語

東北ブロック血液センター管内ではブロック化に伴う検査集約を契機として、まれな血液型の検出を日常業務として取り入れ、新規検出および登録者の確保に努めた。その結果、新規検出数および登録者数が増加し、医療機関のニーズに応える供給体制へ繋がった。今後もまれな血液型の検出を継続して行い、登録者確保に努めたい。

謝辞：本論文作成にあたり、全国のまれな血液型登録者数および供給数のデータ収集にご協力いただいた近畿ブロック血液センター木村恵子氏に感謝します。

参考文献

- 1) J.R.Storry, *et al*: International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012), Vox Sanguinis, 107: 90-96, 2014.
- 2) 重田勝義ほか：末期肝不全患者に見られた遅発性溶血性輸血副作用様症状と同時に検出された抗En^aについて, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.42. No.6: 289-293, 1996.
- 3) 阿波屋典子ほか：遅発性溶血反応を起こした-D/-D-型の1例, Journal of the Japan Society of Blood Transfusion, 33 (6): 755-760, 1987.
- 4) 押田真知子ほか：習慣性流産の患者に見いだされたP₁^kの1例, Journal of the Japan Society of Blood Transfusion, 34 (1): 85-89, 1988.
- 5) 松本慎二ほか：抗E抗体および抗Di^a抗体により遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) を来した1症例, Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol.56. No.4.: 484-488, 2010.
- 6) 木田英子ほか：抗Gy^a抗体に起因した新生児溶血性疾患の一例, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.45. No.1.: 26-31, 1999.
- 7) 内川誠：日本人に検出されたまれな血液型, 第29回日本血液事業学会総会 29(1) : 105, 2006.
- 8) Stefan Meyer *et al*: High-throughput Kell, Kidd, and Duffy matrix-assisted laser desorption/ionization, time-of-flight mass spectrometry-based blood group genotyping of 4000 donors shows close to full concordance with serotyping and detects new alleles, Transfusion, Vol.54.: 3198-3207, 2014.
- 9) Veldhuisen.B *et al*: Blood group genotyping: from patient to high-throughput donor screening, Vox Sanguinis, Oct; 97 (3): 198-206, 2009.
- 10) David J.Anstee: Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing, Blood Vol.114. No.2.: 248-256, 2009.
- 11) Katerina.Karpasitou *et al*: Blood group genotyping for Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, S/s, K/k, Kp^a/Kp^b, Js^a/Js^b, Co^a/Co^b, and Lu^a/Lu^b with microarray beads, Transfusion, Vol.48.: 505-512, 2008.
- 12) Ghazala.Hashmi: Red blood cell antigen phenotype by DNA analysis, Transfusion, Vol.47.: 60-63, 2007.
- 13) Jill R.Storry *et al*: Application of DNA analysis to the quality assurance of reagent red blood cells, Transfusion, Vol.47.: 73-78, 2007.
- 14) Flavia Roche Moreira Latini *et al*: A new strategy to identify rare blood donors: single polymerase chain reaction multiplex SNaPshot reaction for detection of 16 blood group alleles, Blood Transfus, 12: 256-263, 2014.
- 15) 山野孟：モノクローナル抗体を用いた赤血球型の判定, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.40. No.5: 784-789, 1994.

- 16) 永尾暢夫ほか：まれな血液型の検出と供給状況, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.39. No.6: 930-936, 1993.
- 17) 浮田昌彦ほか：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, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.34. No.6.: 636-641, 1988.
- 18) 前田美和ほか：低力価抗Jr^a抗体を有する母体より出生した胎児水腫の1例 その慢性溶血性貧血像と左心低形成合併についての考察を加えて, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.40. No.1.: 95-100, 1994.
- 19) 吉田久博ほか：抗Jr^a抗体による遅延性輸血反応の1症例, Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol.37. No.4.: 528-530, 1991.
- 20) Miyazaki.T *et al*: A human monoclonal antibody to high-frequency red cell antigen Jra, Vox Sanguinis, 66 (1): 51-4, 1994.
- 21) 松田充俊ほか：Jr (a-) 型献血者の検出頻度と抗Jr^a保有率について, Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol.56. 2: 220-220, 2010.
- 22) 日本赤十字社 血液事業本部：血液事業年度報(平成25年度)：15-16, 2014.