症 例

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

浮田 昌彦 渡辺 幸子* 渡辺 文江*
内山 英一** 直木 恭子**

倉敷中央病院産婦人科

* 倉敷中央病院血液治療センター

** 岡山県赤十字血液センター

(昭和63年10月24日受付)

EFFECTS OF ANTI-Jr^a ANTIBODY ON THE INFANT IN Jr^a INCOMPATIBLE PREGNANCY

Masahiko Ukita, Sachiko Watanabe*, Fumie Watanabe*, Eiichi Uchiyama** and Kyoko Naoki**

Department of Obstetrics and Gynecology, *Blood Transfusion Service

Kurashiki Central Hospital, **Okayama Red Cross Blood Center

The second example of Jr^a incompatible pregnancy in our hospital is reported, with the serological findings of the mother and infant and the clinical course of the infant. In reviewing the literature on Jr^a incompatible pregnancies the following findings were demonstrated. In 14 out of 18 Jr (a-) pregnant women, anti-Jr^a antibodies were produced by pregnancy and in 7 out of these 14 cases antibodies appeared during their first pregnancy. The immunoglobulin class of the anti-Jr^a antibodies was IgG in all cases, and the subclass of IgG belonged to IgG1 and/or IgG3 in 6 cases. The direct antiglobulin test on cord red cells was positive in 15 out of 18 infants. No exchange transfusion was reported, and 16.7% of infants received phototherapy. On the basis of the above findings, it is considered that severe jaundice cannot occur in infants born to Jr^a incompatible pregnancies and that there is no need for amniocentesis during gestation. It is suggested that the mechanism by which no hemolysis was demonstrated despite the positive antiglobulin test in Jr^a incompatible infants depends on the antigen and not on the antibody.

序 言

Jr^a抗原は1970年 Stroup & MacIlroy¹⁾によって報告された比較的新しい高頻度血液型抗原であるが, Jr (a-) の頻度は人種差があり, 日本人では頻度が高い。当院として2例目の抗 Jr^a抗体をもっている Jr (a-) 妊婦を経験した。妊娠中から分娩後にかけての抗 Jr^a抗体価の推移, 臍帯血検査, 新生児臨床所見を検討するとともに, 国内, 国外の Jr^a不適合妊娠の報告より抗 Jr^a抗体の胎児・新生児への影響を考察した。

症 例

K.F. : 25歳 (1961年5月16日生)

既往歴: 15歳, 虫垂切除術。

輸血歴: 18歳, 交通事故のため800mlの輸血を受けた。22歳, 献血時 Jr (a-) で抗 Jr^a抗体陽性であることを告げられた。

結婚: 25歳, 夫健康。

妊娠歴: なし。

初診: 1986年12月1日, 妊娠19週(抗 Jr^a抗体陽性のため某医より紹介された)。

血液型: 本人 O, D (+), Jr (a-), 夫 A, D (+), Jr (a+)

妊娠中から産後1ヵ月にかけての IgG 型抗 Jr^a抗体価(2-メルカプトエタノール処理血清について間接抗グロブリン試験で測定)の推移を表1に示す。妊娠中の抗体価は4~16倍, 1987年4月18

日妊娠39週で分娩したが、分娩時の抗 Jr^a抗体価は4倍、抗 A 抗体価は64倍であった。産後1カ月の抗 Jr^a抗体価は16倍であった。抗 Jr^a抗体のIgGサブクラスは4回検査したが、つねにIgG1のみであった。

新生児：血液型はA、D(+)、Jr(a+)で、臍帯赤血球の直接抗グロブリン試験は抗IgG血清で陽性、抗IgG1血清で弱陽性であったが、その他の抗IgGサブクラス血清および抗C3血清では陰性であった。抗体溶出試験では抗Jr^a抗体は証明されなかったが、臍帯血清中には抗Jr^a抗体を認めたので、抗Jr^a抗体は胎盤を通過したと考えられる。また、臍帯血清中の抗A抗体価は4倍で、抗体溶出試験では抗A抗体を証明したので、臍帯赤血球の直接抗グロブリン試験陽性は抗A抗体によるものと考えられた(表2)。

生後の総ビリルビン濃度の推移は図1に示すようにほぼ正常範囲で、治療を必要としなかった。直接抗グロブリン試験は生後13日までは陽性であったが、生後20日では陰性となり、この間の赤血球数、ヘモグロビン濃度は新生児期の正常範囲に留まった(表3)。

表1 抗 Jr^a抗体価の推移
(2ME 処理血清、間接抗グロブリン試験)

年 月 日	妊娠週数	抗 Jr ^a 抗体価	IgG サブクラス	IgG 型 抗 A 抗体価
'86.12.1.	19週	8	IgG1	64
'87.1.16.	26週	16		
2.5.	29週	16	IgG1	
3.2.	33週	16	IgG1	
4.2.	37週	4		
4.18.	39週分娩	4	IgG1	
5.20.	産後1カ月	16		

家系調査

発端者の家系調査の結果を図2、表4に示す。

図1 総ビリルビン濃度の推移

註：グラフは浮田昌彦他：倉敷中央病院年報55：987-998, 1986によるもの

表2 新生児の血液検査所見

血液型：A D(+) Jr(a+)

臍帯赤血球		抗IgG血清	抗IgGサブクラス血清				抗C3血清
			G1	G2	G3	G4	
直接抗グロブリン試験		+	+	-	-	-	-
赤血球抗体	抗 Jr ^a 抗体	-	/	/	/	/	/
溶出試験	抗 A 抗体	+	-	-	-	-	/
臍 帯 血 清 中		抗 Jr ^a 抗体価 2倍					
(間接抗グロブリン試験)		抗 A 抗体価 4倍					

表3 生後の血液検査所見の推移

生後日齢	直接抗グロブリン試験		RBC ($\times 10^4/\mu l$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Retic (%)
	抗IgG血清	抗IgG1血清				
臍帯血	+	+ ^w	449	15.8	49.9	25.0
3	+	+ ^w	/	/	/	/
5	+	+ ^w	461	16.1	48.4	26.0
13	+	+ ^w	412	12.9	48.6	12.0
20	-	/	378	12.2	37.6	22.0

表 4 Sen 家系の血液型

I-1	O	MMss	U(+)	P ₂	CCDee	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b-)	Fy(a+b-)	Jk(a+b+)	Di(a-b+)	Jr(a+)	Xg(a-)
I-2	A ₁	MMSs	U(+)	P ₁	ccDEe	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b+)	Di(a-b+)	Jr(a+)	Xg(a+)
II-1	A ₁	MMss	U(+)	P ₂	CcDEe	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b-)	Di(a-b+)	Jr(a-)	Xg(a+)
II-2	O	MMss	U(+)	P ₂	CcDee	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b+)	Di(a-b+)	Jr(a-)	Xg(a+)
II-3	A ₁	MMSs	U(+)	P ₁	CcDEe	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b+)	Di(a-b+)	Jr(a+)	Xg(a+)
*II-4	O	MNSs	U(+)	P ₁	CcDee	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b-)	Di(a-b+)	Jr(a-)	Xg(a+)
II-5	A ₁	MNss	U(+)	P ₁	CcDEe	Lu(a-b+)	kk	Kp(a-b+)	Js(a-b+)	Le(a-b+)	Fy(a+b-)	Jk(a+b-)	Di(a-b+)	Jr(a+)	Xg(a-)
III-1	A	MM		P ₂	CCDee					Le(a-b-)				Jr(a+)	

*：発端者

図 2 Sen 家系図

発端者の両親はともに Jr(a+)で、近親婚ではない。発端者の同胞 3 人の中 2 人は Jr(a-)であり、両親はともに Jr^a遺伝子のヘテロ接合体と考えられる。家系の血液型に関しては、Jr^a血液型以外のものについては特記することはなかった。

考 察

Jr^a血液型は高頻度抗原の 1 つで、1970年に Stroup & MacIlroy によってはじめて報告された。random sampling による 9,145 人の白人、1,041 人のアジア人の中から Jr(a-) は 1 例も見当たらなかったが、Stroup & Gellerman の報告している 18 例の Jr(a-) の中 7 例は日本人である¹⁾。日本人における Jr(a-) の頻度は、中嶋によれば 5/19,298 (0.03%)²⁾、大久保によれば 15/12,181 (0.12%)³⁾と報告されている。

Jr(a-) は男性遺伝形質であり、Jr^a抗原は従来から知られている大部分の血液型と遺伝的に独立していることが知られているが、Diego, Yt, Auberger, Colton, Sid および Scianna 各血液型との遺伝的關係は知られていなかった¹⁾。当院における第 1 例の Jr^a不適合妊娠の家系調査の結果により Diego 血液型と遺伝的に独立していることが証明された⁴⁾⁵⁾。

抗 Jr^a抗体は自然抗体としては存在せず、輸血または妊娠によって産生される免疫抗体である¹⁾。表 5 に Jr^a不適合妊娠の報告例を、表 6 にそのまとめを示す。18 人の母から生まれた 22 人の新生児が報告されている^{2)4)~19)}。

抗体産生刺激としては、輸血によるものが 4 例、妊娠によるものが 14 例であるが、妊娠によるものの中 7 例は初妊初産婦、1 例が 1 回経産婦であり、抗 Jr^a抗体は妊娠によって産生されやすい抗体と考えられる。抗体価は 2 ~ 2,048 倍で、すべて IgG 型の抗体をもっており、IgG サブクラスを検査してあるものでは、4 例が IgG1 のみで 2 例は IgG1 と IgG3 である。

新生児では、1 例の先天異常による死産⁵⁾、2 例の抗 D 抗体による新生児溶血性疾患⁶⁾、1 例の抗 A 抗体による新生児溶血性疾患¹³⁾を除外すると、18 例中 15 例 (83.3%) において直接抗グロブリン試験が陽性であり、母の抗体価が低い例でも陽性例がある。

交換血施行例は報告されていない。光線療法は 5 例 (27.8%) に実施されているが、この中の 2 例は直接抗グロブリン試験陽性のための予防的なものなので、これを除くと光線療法実施率は

表5 Jr^a不適合妊娠の報告

No	報 告 者(年度)	輸血歴	経産回数	抗 体 価	臍帯血DAT	治 療	備 考
1	山 口 ・ 浮 田 (1976)	(-)	0	4	NT		先天異常のため26週死産
2	浮 田 (1978)		1	128	(+)	(-)	
3	(1980)		2	256	(+)	(-)	(未発表)
4	中 嶋 (1978)	(-)	0	64~128	(+)	光線療法	
5	木 下 (1983)	(-)	0	?	(+)	(交換輸血)	D不適合
6			1	32	(+)	(-)	児D(-)
7			2	256	(+)	(光線療法) (輸 血)	D不適合
8	中 野 (1983)	(-)	0	8	(+)	(-)	
9	加 藤 (1983)	(+)	1	?	?	光線療法	
10	高 林 (1985)	(+)	1	64	(+)	光線療法	第1子 Jr(a-)
11	東 谷 (1986)	(-)	2	256	(+)	(-)	IgG1, IgG3
12	長 川 (1986)	(-)	0	2	?	輸 血	1068g, 生後1ヵ月貧血
13	花 岡 (1986)	(-)	1	128	(-)	(-)	IgG
14	安 田 (1987)	(-)	?	32	(+)	(交換輸血)	抗 A-HDN
15	浮 田 (1988)	(+)	0	16	(+)	(-)	IgG1
16	Tritchler(USA) (1977)	(-)	3	2048	?	(-)	白人
17	Vedo(USA) (1978)	(-)	2	?	(+)	(-)	メキシコ系白人, 羊水検査
18	Orrick(USA) (1980)	?	4	4	(+)	光線療法	日本人, 羊水検査
19	Toy(USA) (1981)	(-)	0	64	(+)	光線療法	日本人: IgG1
20	Levene(Israel) (1986)	(+)	2	?	(+)	(-)	ベドウィン人 IgG1, IgG3
21		(-)	7	?	(+)	(-)	ベドウィン人 IgG1
22	Bacon(Australia) (1986)	(-)	0	32	(+)	(-)	白人: IgG1

註: ① DAT: 直接抗グロブリン試験
② NT: not tested
③ No. 1, 2, 3と No. 5, 6, 7は同じ母より出産

16.7%となる。血液型不適合のない特発性新生児高ビリルビン血症に対する光線療法実施率は、施設によって異なるが8~17%²⁰⁾²¹⁾であるから、Jr^a不適合妊娠の新生児の光線療法実施率はとくに高いとはいえない。表5の症例12¹⁾では1,068gの極小低出生体重児の生後1ヵ月において高度貧血のため輸血を実施しているが、極小低出生体重児の輸血は稀なものではなく、また、この症例の母の抗 Jr^a抗体価は2倍と低いので、この新生児の貧血に抗 Jr^a抗体が関与している可能性はきわめて少ないと考えられる。

表5の症例17¹⁵⁾と症例18¹⁶⁾では妊娠中に羊水検査が実施されているが、上記の Jr^a不適合妊娠の新生児の所見より、Jr^a不適合妊娠では羊水検査の必要性はないものと考えられ、Toyら¹⁷⁾も同様の見解をのべている。

抗 Jr^a抗体の発見の端緒は、新生児黄疸がつよ

表6 Jr^a不適合妊娠報告例のまとめ

抗体産生刺激	輸血 4/18 妊娠 14/18(初妊婦7例, 1回経産婦1例)	
抗 体 価	2~2,048倍	IgG 型
IgGサブクラス	IgG 1 IgG 1+IgG 3	4例 2例
直接抗グロブリン試験(+)	15/18	抗 D-HDN 2例 抗 A-HDN 1例 を除く
光 線 療 法 (予防的を含む)	5/18	
輸 血	1/18(1068g, 生後1ヵ月貧血)	

いためというものは少数で、大部分は妊産婦の赤血球抗体スクリーニングまたは新生児の直接抗グロブリン試験陽性が契機となって発見されている。当院では1976年より全妊産婦に赤血球抗体スクリーニングを実施しており、12年間の13,304例の分娩例の中54例(0.41%)にIgG型抗体を認めているが、この中の4例が抗 Jr^a抗体であった²²⁾。

表7 Jr^a不適合と ABO 不適合における DAT 陽性成立激序

	DAT 陽性率	児赤血球に結合して いる IgG サブクラス	赤血球抗原の発達
Jr ^a 不適合	83.3%	IgG 1 IgG 3	① 成人と同程度 ② 抗原分布のバラツキ
ABO 不適合 (母O—児 ^A _B)	16.7%	IgG 2 IgG 1 (溶血をおこさない程度の量)	① 成人より弱いものが多い ② 個体差が大きい

DAT：直接抗グロブリン試験

3例は第1例の3回の分娩⁵⁾であり1例は本症例である。

Jr^a不適合妊娠と ABO 不適合妊娠では、新生児の直接抗グロブリン試験が陽性でも治療を要するものが極めて稀であるという共通点があるが、その機序は異なるものと考えられる。児赤血球に結合している IgG のサブクラスは、抗 Jr^a抗体では溶血をおこしうる IgG1と IgG3であるが、ABO 不適合における抗 A 抗体または抗 B 抗体では溶血をおこさない IgG2と直接抗グロブリン試験は陽性になるが溶血をおこさない程度の量の IgG1である²⁰⁾²³⁾。一方、新生児の赤血球抗原は、AB 抗原は成人よりよわいものが多いが、Jr^a抗原は成人と同じ程度に発達している。しかし、東谷ら¹⁰⁾によれば、Jr^a抗原は同一個体の赤血球においても抗原の分布に大きなバラツキがあるといわれており、Jr^a不適合妊娠の新生児の直接抗グロブリン試験が陽性でも溶血が認められない原因は抗原側にあるものと推測される(表7)。

結 語

当院として2症例目の Jr^a不適合妊娠を経験し、妊娠中の抗 Jr^a抗体価の推移、新生児の臨床経過、血清学的所見について報告するとともに、Jr^a不適合妊娠について文献的考察を加えた。18人の Jr (a-) 妊婦の中、14人は妊娠によって抗 Jr^a抗体が産生され、その中7人は初回妊娠中に抗体が産生された。抗 Jr^a抗体はすべて IgG 型抗体をもっており、IgG サグクラスは IgG1, IgG3であった。新生児の直接抗グロブリン試験陽性は83.3% (15/18) にみられたが、交換輸血例はなく、光線療法実施率は16.7%であった。以上より Jr^a不適合妊娠の新生児には重症黄疸は発症しないものと

考えられ、妊娠中の羊水検査は不必要である。Jr^a不適合妊娠の新生児の直接抗グロブリン試験が陽性でも溶血が認められない原因は抗体側でなく、抗原側にあると推測された。

文 献

- 1) Race, R.R. and Sanger, R.: Blood groups in man. 6th ed. p. 424, Blackwell, Sci, Pub. Oxford, 1975.
- 2) Nakajima, H. and Ito, K.: An example of anti-jr^a causing HDN and frequency of Jr^a antigen in the Japanese population. Vox Sang, 35: 265—267, 1978.
- 3) 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.
- 4) Yamaguchi, H., Okubo, Y., Tomita, T., Ogawa, Y., Fujii, I. and Ukita, M.: A rare phenotype blood Jr(a-) occurring in two successive generations of a Japanese family. Proc. Japan Acad, 52: 521—523, 1976.
- 5) 浮田昌彦, 山口英夫, 大久保康人：連続2世代にわたり Jr (a-) 血液型が出現した1家系と抗 Jr^a抗体の胎児への影響。産婦治療, 40: 125—127, 1980.
- 6) 木下節子, 田中 司, 渡辺幹生, 吉本雅昭, 白井清夫：抗 Jr^a抗体とその新生児溶血性疾患への関与について。日児誌, 87: 1679—1683, 1983.
- 7) 中野陽生, 羽田義信, 中村幸夫：抗 Jr^a抗体を妊娠中に産生したと思われる例。周産期医学, 13: 1463—1466, 1983.
- 8) 加藤喜市, 太田順子, 武田祥子, 藤縄和代, 大崎達也：極めて稀な血液型 Jr (a-) 妊婦帝切例における自家輸血の経験。産婦実録, 32: 2283—2287, 1983.
- 9) Takabayashi, T., Murakami, M., Yajima, H., Tsujiei, M., Ozawa, N. and Yajima, A.: Influence of maternal antibody anti-Jr^a on the baby: A case report and pedigree chart. Tohoku J. exp. Med., 145: 97—101, 1985.
- 10) 東谷孝徳, 川野洋之, 塚本美津子, 横山三男：抗

- Jr^aを産生した妊婦の1例。日輸血会誌, 32: 64—66, 1986.
- 11) 長谷川厚子, 高柳尹立: 抗 Jr^a抗体の一例。日輸血会誌, 32: 247, 1986.
 - 12) 花岡収一, 菊島東示, 伊藤札次, 米山国義, 野平知雄: 稀な血液型 Lewis 式および Jr^a式不適合妊娠例。日産婦関東連合報, 44: 100, 1986.
 - 13) 安田敏明, Azar, P., 北川英男, 福西敦子, 沖学, 佐治博夫, 谷岡賢一: 問題なく経過した Jr^a不適合輸血の2症例。日輸血会誌, 33: 136, 1987.
 - 14) Tritchler, J.E.: An example of anti-Jr^a. Transfusion 17: 177—178, 1977.
 - 15) Vedo, M. and Reid, M.E.: Anti-Jr^a in a Mexican American. Transfusion, 18: 569, 1978.
 - 16) Orrick, L.R. and Golde, S.H.: Jr^a-mediated hemolytic disease of the newborn infant. Am. J. Obst. Gynec., 137: 135—136, 1980.
 - 17) Toy, P., Reid, M., Lewis, T., Ellisor, S. and Avoy, D.R.: Does anti-Jr^a cause hemolytic disease of the newborn?. Vox Sang, 41: 40—44, 1981.
 - 18) Levene, C., Sela, R., Dvilansky, A., Yermiah, T. and Daniels, G.: The Jr(a-) phenotype and anti-Jr^a in two Beduin Arab woman in Israel. Transfusion, 26: 119—120, 1986.
 - 19) Bacon, J., Sherrin D. and Wright, R.G.: Case report, anti-Jr^a. Transfusion, 26: 543—544, 1986.
 - 20) 浮田昌彦, 渡辺幸子, 山田紀子, 渡辺文江: ABO 式血液型不適合妊娠における新生児赤血球の直接抗グロブリン試験陽性の意義について—IgG サブクラスの検討。日輸血会誌, 34: 601—606, 1988.
 - 21) 竹林忠洋, 河本俊樹, 日高敦夫, 須川 佶, 村井順一郎: ABO 不適合による新生児重症黄疸発症を予知するための同型成人血球による間接 Coombs 試験の臨床的意義について。産婦進歩, 39: 766, 1987.
 - 22) 浮田昌彦, 山田紀子, 森分智子, 渡辺文江: 妊産婦の Type & Screen と新生児溶血性疾患。日輸血会誌, 33: 728—735, 1987.
 - 23) Schanfield, M.S.: Human Immunoglobulin (IgG) subclass and their biological properties. In: Blood banking immunology. p. 97—112, Am. Ass. Blood, Banks. Washington, DC, 1977.