

[原著]

IgA・ハプトグロビン欠損ドナープール構築のための欠損確認検査

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所¹⁾, 東京都赤十字血液センター²⁾

下山田高茂¹⁾, 渡辺嘉久¹⁾, 嶋田英子¹⁾, 磯波秀紀²⁾, 鈴木雅治²⁾

岡崎 仁¹⁾, 佐竹正博^{1), 2)}, 田所憲治¹⁾

Identification and characterization of IgA deficiency and haptoglobin (Hp) deficiency among Japanese blood donors for the establishment of a registration system of plasma protein-deficient donors

*Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society¹⁾,
Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center²⁾*

Takashige Shimoyamada¹⁾, Yoshihisa Watanabe¹⁾, Eiko Shimada¹⁾, Hidenori Tonami²⁾,
Yoshiharu Suzuki²⁾, Hitoshi Okazaki¹⁾, Masahiro Satake^{1), 2)} and Kenji Tadokoro¹⁾

抄 錄

IgAやハプトグロビン(Hp)の欠損患者で発生する重篤な非溶血性輸血副作用の防止には欠損献血者由来の製剤を用いるのが最も安全な方法と考えられる。2009年の4月から1年間に東京都赤十字血液センターでの生化学検査で血清IgAあるいはHp低値を示した献血者を対象に、ELISAによる欠損の確認、ELISAとウェスタンブロッティングによる抗体検査およびHpの欠失遺伝子の検出を行った。

のべ1,261,759名の献血者から選別されたのべ149名のIgA低値献血者のうち、のべ117名がIgA欠損者と判定された。抗IgA抗体は37/117名(31.6%)に検出されたが、抗IgA抗体価は非溶血性輸血副作用発生患者と比べて低い傾向が見られた。のべ191名のHp低値の再来献血者から、のべ182名がELISAのみで、さらにのべ7名が遺伝子検査を併用して、Hp欠損と判定された。抗Hp抗体陽性者は2/189(1%)名とまれだった。

1年間の検査で、抗体陰性のIgA欠損献血者のべ80名とHp欠損献血者のべ187名が同定された。今後とも検査を続け血液型別の製剤の確保と献血者の登録に有用な情報を集積していきたい。

Key words: IgA- or haptoglobin-deficient donors,
anaphylactic transfusion reaction, anti-plasma protein antibodies

はじめに

血漿タンパク質欠損患者が抗血漿タンパク質抗体を産生し、当該血漿タンパク質を含む血液製剤

を輸血されることにより、抗原抗体反応を引き起こしてアナフィラキシー等の副作用を発生することがある。これまでIgA欠損に由来する副作用が

欧米を中心に多数報告されてきた^{1,2)}。しかしながら、我々の副作用症例の解析から、日本ではハプトグロビン(Hp)欠損者でIgA欠損者より多く副作用が発生していることが明らかとなった³⁾。また、アナフィラキシーショックを起こしたHp欠損患者がIgEクラスの抗Hp抗体を保有していることや、Hp欠損の原因が遺伝子の欠失、すなわち *Hp^{del}*アリルのホモ接合体によることであることを報告してきた³⁾。これらの血漿タンパク質欠損患者に輸血を行う場合、赤血球や血小板製剤では洗浄操作により血漿成分を最小限に抑え副作用を回避することが可能であること多いが、FFP等の血漿成分の製剤については欠損者から供血された製剤を確保することで対応しなければならない。このような製剤を安定的に供給するためには血漿タンパク質欠損献血者の登録によるドナーピールの構築が望まれる。東京都赤十字血液センターでは、以上を踏まえ、献血者のスクリーニングを行っているが、その中で見いだされたIgAやHpの血清中の濃度が低値を示す献血者について中央血液研究所で欠損確認検査と、抗体の有無を調査したので、併せて報告する。

対象と方法

1. 対 象

IgAに関しては、2009年4月～2010年3月の献血者の血清IgA濃度を東京都赤十字血液センターにおいて免疫比濁法(TIA法)（生化学自動分析装置ラボスペクト008、日立ハイテクノロジーズ）で測定した。この測定でおおむね1 mg/dL以下と低値を示した献血者を対象として欠損の確認と抗IgA抗体の検査を実施した。Hp欠損に関しては、2009年3月までの献血者で血清Hpの濃度が1 mg/dL以下と低値であって、2009年4月～2010年3月に再度献血された献血者(再来者)を対象として、欠損の確認および抗体の有無を検査した。

2. ELISAによる欠損確認検査

マイクロプレートを用いた簡易サンドイッチELISA法を用いて、血清中のIgAまたはHp含量を測定した。本法の検出限界は3 μg/dLであり、検出限界以下の結果を示した献血者について欠損と

判定した。Hpについては既報に従った⁴⁾。IgAの検出は、捕獲抗体として抗ヒトIgAウサギIgG抗体(ダコ社 #A0262)を、検出抗体としてHorseradish peroxidase標識抗ヒトヤギ血清(EY Laboratory社 #PA-2101-1)を使用し、その他はHpと同様な方法で行った。実際の検査では、3種の異なる濃度の標準IgA液(3 μg/dL, 30 μg/dLおよび300 μg/dL)を常に被検血清と同一プレートで測定して、発色強度を比較した。プール人血漿より精製されたIgA(Athens Research & Technology社 #16-16-090701)を標準IgAとして用いた。3 μg/dLの標準液の発色強度未満の結果を示す検体の当該血漿タンパク質の濃度を検出限界以下(3 μg/dL以下)と判定し、当該献血者を欠損と判定した。検出限界近傍の測定値を示す検体については保留とし、再度献血されたときの検体の検査結果を得てから確定することとした。Hpにおいては、ELISA検査で保留となった検体の献血者については、遺伝子検査を実施して、正常アリルが検出されなかった場合、すなわち *Hp^{del}*アリルのホモ接合体と思われた場合はHp欠損と判定した。

3. Hpの遺伝子検査

ELISAで検出限界以下かあるいは検出されたものの30 μg/dL以下と極めて微量にしか存在しないと判定された献血者を対象に、日本人で見出されたHp欠損の原因遺伝子である *Hp^{del}*アリルの検出を特異PCR法でおこなった⁵⁾。また、献血者が *Hp^{del}*アリルと正常 *Hp*アリルのヘテロ接合体であった場合は、正常アリルが *Hp¹*であるか *Hp²*であるかを以下のPCR法で確認した。このPCRはエクソン1の上流のプライマーとエクソン5 (*Hp²*ではエクソン7)の下流のプライマーで *Hp*の全エクソンを含む領域を增幅し、その長さの違いで判定するものである。用いたプライマーは *Hp-ex1-U* (5'-GCAGTGAAATCCTCCAAGATAA-3') と *Hp-ex7-L2* (5'-GCTGATAGGGACATTAGCCATCG-3') である。酵素はTaKaRa LA Taq(タカラバイオ)を用いた。增幅は98 °C, 20秒→55 °C, 30秒→72 °C, 8分の30サイクルをGeneAmp PCR System 9700(Applied Biosystem)で行った。增幅産物の検出は0.7%アガロースゲル電気泳動で行

った。*Hp¹*からは約5.9kb, *Hp²*からは約7.6kbの産物が増幅される。

4. 抗体検査

献血者血清中の抗IgA抗体および抗Hp抗体は、精製標品(前述の人血漿由来IgAおよびHp(Athens Research & Technology社 #16-16-080116))をコートしたマイクロプレートを用いたELISAで、IgGクラス抗体を検出した。50倍に希釈した血清を用いた検査で陽性反応が認められた場合、さらにウェスタンプロットを行って抗体の有無を確認した^{3), 6)}。

結果

1. IgA欠損と抗IgA抗体の検査

表1に検査結果のまとめを示した。2009年4月から2010年3月までの1年間に、のべ1,261,759名の献血者を検査し、149名のIgA低値の献血者を見いだした。重複者(この1年間に複数回献血した人)を除いたIgA低値の献血者は98名であった。以下、のべ人数の後ろに実人数をカッコ内に記述する。IgA低値の献血者のうち117(72)名は血清IgA濃度が3μg/dL以下であることからIgA欠損と判定された。IgA欠損者の割合はのべ人数では10,784名に1名(1,261,759÷117)，実人数でも10,192名に1名(733,802÷72)であった。IgA欠損と判定された117(72)名のうち80(55)名は、抗IgA抗体が陰性であった。抗体の陰性率は68.4(76.4)%であった。抗IgA抗体陰性者および陽性者のプロファイルを表2に示した。男女比は、献血者母集団とほぼ同等であり、男性献血者においても抗体が検出された。

表1 IgA欠損および抗体検査

対象者	人数*
献血者	1,261,759 (733,802)
IgA低値 (1mg/dL以下)	149 (98)
IgA欠損 (3μg/dL以下)	117 (72)
抗IgA抗体	
陰性	80 (55)
陽性	37 (17)

*：のべ人数、()内は重複を除いた実人数

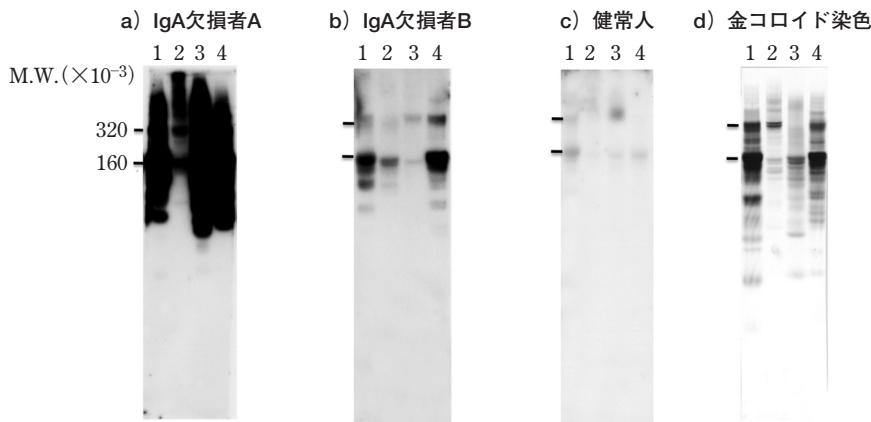
ウェスタンプロット検査の結果の1例を図1に示した。a)およびb)が抗IgA抗体陽性の献血者AおよびBの結果を、c)は健常人血清(抗IgA抗体陰性)の結果を示している。献血者Aにおいて4種の精製IgA標品、すなわちプール人血清由来IgA、ミエローマ由来IgA1, IgA2m(1)およびIgA2m(2)のすべてに強い抗体反応が認められた(図1a)。抗IgA抗体陽性者のうち、ウェスタンプロット検査で献血者Aと同様に比較的強い陽性反応を示した血清9検体を段階希釈してELISAをおこなうことにより抗体価を測定した。輸血でアナフィラキシーを発生したIgA欠損患者2名についても同時に検査して比較した(表3)。陽性反応が認められる最大希釈倍数で表される抗体価は、IgA欠損献血者では100倍～3,200倍であるのに対し、アナフィラキシー発生患者では12,800倍以上と、両者には抗体価の違いが見られた。

2. Hp欠損と抗Hp抗体の検査

2009年3月以前にHp低値と判定された献血者で、2009年4月から2010年3月までの1年間に献血された再来者191名(重複者を除いた実人数は77名、以下同様にカッコ内に実人数を記す)について欠損の確認と抗体の有無を検査した。結果を表4に示した。ELISAによる血清Hpの検査で182(75)名がHp欠損と判定された。9(2)名は保留と判定された。判定保留とされた9(2)名のうち7(1)名は遺伝子検査により*Hp*正常アリルが検出されなかったため、*Hp^{del}*ホモ接合体とされ、Hp欠損とされた。残りの1名は*Hp*正常アリルと、*Hp^{del}*のヘテロ接合体であって、*Hp*型のタイプン

表2 IgA欠損者のプロファイル

抗IgA抗体	陰性(n=55)	陽性(n=17)
年齢(中央値)	17～64(38)	16～61(41)
血液型		
A	14	8
O	19	3
B	17	3
AB	5	3
性別		
男	34	10
女	21	7



4種類の精製ヒトIgAをSDS-PAGEで電気泳動後、PVDF膜に転写し、血清希釈液と反応後、IgGを検出した。

- 1：ヒト血漿由来ポリクローナルIgA
- 2：ミエローマIgA1 λ
- 3：ミエローマIgA2m(1) λ
- 4：ミエローマIgA2m(2) λ

図1 ウェスタンブロッティングで検出されたIgA欠損献血者の抗IgA抗体

表3 抗IgA抗体価の分布

抗IgA抗体価	献血者(n=9)	アナフィラキシー発生患者(n=2)
100	2	
200	2	
400	1	
800	3	
1,600		
3,200	1	
>12,800		2

ゲの結果は、 Hp^2 であった。

ELISAによる血清 Hp 濃度の測定から Hp 欠損と判定された実人数75名について遺伝子検査を行った。74名は、 Hp^{del} ホモ接合体と判定されたが、残りの1名は Hp 正常アリルと、 Hp^{del} のヘテロ接合体であった。この献血者の正常アリルは、 Hp 型のタイピングをおこなったところ Hp^2 であった。したがって、ELISAで判定保留の1名と欠損とされながら遺伝子検査で正常アリルの存在が認められた1名はともに Hp^{del}/Hp^2 遺伝子型であった。図2に Hp 欠損の検査の1例として、上記の2名、すなわち欠損と判定された Hp^{del} のヘテロ接合体

表4 Hp 欠損および抗体検査

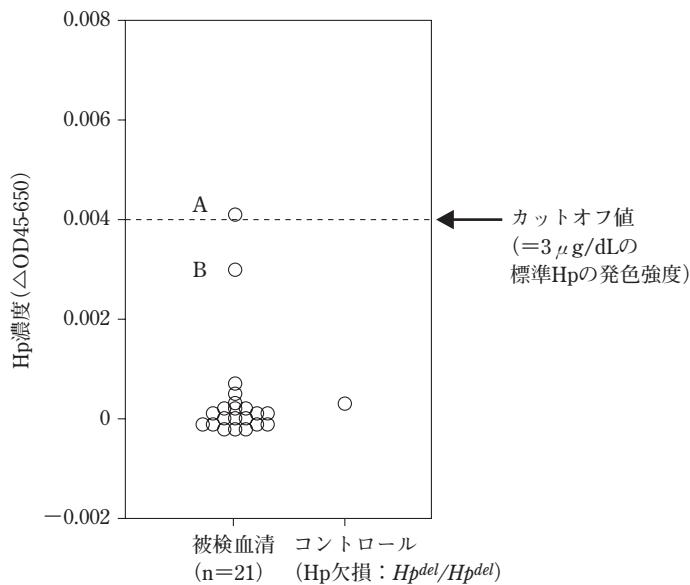
対象者	人数*
Hp 低値[再来献血者]	191 (77)
Hp 欠損	189 (76)
合計	189 (76)
ELISA判定($3\mu\text{g/dL}$ 以下)	182 (75)
遺伝子検査判定	7 (1)
抗 Hp 抗体	187 (75)
陽性	2 (1)

*：のべ人数、()内は重複を除いた実人数

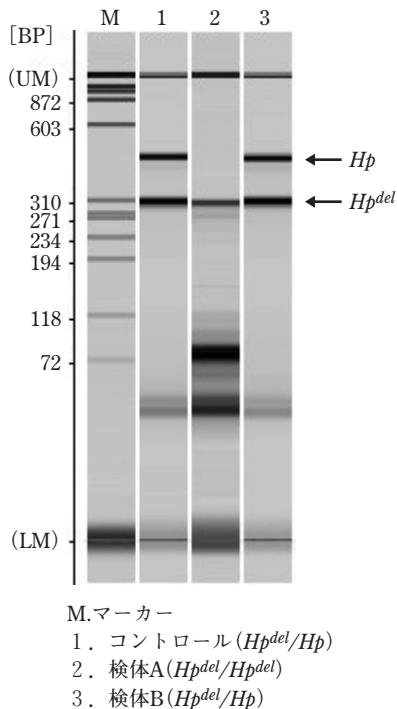
と保留とされた Hp^{del} ホモ接合体を含む21名の献血者を対象に行った検査の結果を示す。a)は、ELISA検査の結果である。20名は欠損、1名は保留と判定された。このうちの判定保留の献血者Aと欠損と判定されたものの吸光度がやや高い献血者Bについて行った遺伝子検査の結果をb)およびc)に示す。献血者Aは Hp^{del} ホモ接合体、献血者Bは Hp^{del}/Hp^2 と判定された。

Hp 欠損と判定された189(76)名の献血者のうち、187(75)名は抗 Hp 抗体が陰性であった。陰性者のプロファイルを表5に示す。62歳のA型男性2(1)名で抗 Hp 抗体が検出された。

a) 欠損確認ELISA



再来者21名の血清をELISAで同時に検査した。検体Aと検体Bは、保留および欠損と判定された。

b) Hb^{del} アレル特異PCR

c) LA-PCR

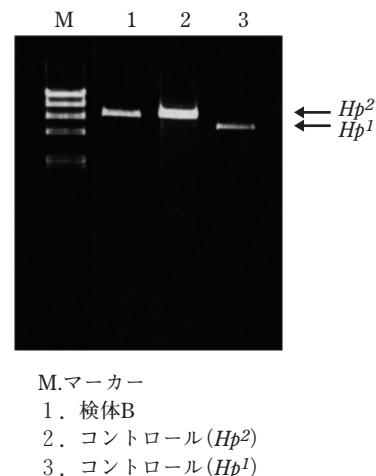


図2 Hb欠損確認検査で特異な挙動を示した献血者

表5 Hp欠損者のプロファイル

抗Hp抗体	陰性(n=75)	陽性(n=1)
年齢(中央値)	20~69(39)	62
血液型	A 27 O 23 B 18 AB 7	1
性別	男 55 女 20	1

考 察

免疫グロブリンクラスのうちIgAクラスのみを欠損する選択的IgA欠損では、易感染性が報告される以外は日常生活に支障をきたすほどの症状はないとしている。Hp欠損についてもとくに臨床的所見はなく、当研究所で同定されたHp欠損患者も非溶血性輸血副作用の発生後の検査で、初めてHp欠損であることがわかったものである。健常人集団中のIgA欠損あるいはHp欠損者のはほとんどはそのことを知らずに通常の生活を送っているものと思われ、したがって、献血者集団中にもこれまでの健常人における報告あるいは遺伝子頻度から計算した推定値とほぼ同じ頻度で欠損者が存在するものと予想された。今回対象となった献血者は、関東地区の5都県の血液センターで献血された方々であるが、得られたIgA欠損の頻度は、のべ人数では1/10,784、実人数では、1/10,192であった。この頻度は、以前の礪波らの報告とほとんど変わらない⁷⁾。加納らの報告に比べた場合は、やや高いが検査方法が異なるため有意な差であるとは明言できない⁸⁾。また、欧米諸国で報告されている値の約1/10である^{9)~11)}。

IgA欠損献血者における抗IgA抗体の陽性率はのべ人数で31.6%、実人数で23.6%であった。これは海外で報告されている陽性率(米国献血者における陽性率；11.5%¹⁰⁾、31%¹²⁾および英国献血者における陽性率；29.4%¹¹⁾とほぼ同等であり、比較的高かった。抗体の産生機序については不明であるが、自己抗体も含まれているものと思われる。抗IgA抗体が陽性であるIgA欠損献血者の血液を輸血用の製剤として使用することに関する是非の議論がある。ヒト血清中に検出される抗IgA

抗体は、おもにIgGクラスの抗体であり、血中半減期は21日と比較的長いことから、抗IgA抗体による受動免疫とその後の輸血による副作用の発生のリスクを回避するためには、IgA欠損者への輸血は抗体陰性血が望ましいと思われる。一方で、抗IgA抗体陽性血の輸血による副作用は、受血者が欠損者であった場合も血中にIgAが存在する健常者であった場合もともにまれであるとの報告がある^{12)~14)}。今回の研究では実人数で17名のIgA欠損者で抗IgA抗体が検出された。そのうち比較的抗体価の高かった7名について、過去の献血時の輸血副作用の有無について調査をおこなった。7名の献血者は調査可能であった2003~2010年までの8年間に計38回、1名あたり1~13回、平均5.4回献血をされていたが、これらの血液に由来する輸血副作用の発生は、一例の報告もなかつた。38名の受血者がIgA欠損であった可能性はきわめて低く、この時点で献血者血液中に抗IgA抗体が産生されていたと仮定すれば、これらのケースでは正常域のIgAを有する患者に抗IgA抗体陽性のIgA欠損血液が輸血された可能性が高い。したがって、患者血液中にIgAが存在し、欠損者の抗IgA抗体の輸血した、38例では、副作用が起ころなかつたことを示唆する可能性が高い。日本赤十字社の輸血副作用発生調査は自発報告を元にしており、重篤な症例の報告が中心で、必ずしもすべての輸血副作用について報告を受けているわけではないが、少なくともこれらの抗IgA抗体陽性の血液製剤によって、重篤な副作用が頻繁に発生していたという可能性は低いものと推察される。すなわち、正常域のIgAを有する患者が抗IgA抗体陽性のIgA欠損献血者由來の血液製剤の輸血によって重篤な副作用を起こすことは少なくともまれであることが示唆されたもの思われる。一方、IgA欠損患者に、抗IgA抗体陽性のIgA欠損献血者由來の血液が輸血された場合の副作用の有無に関する知見は今回の調査では得られなかつたが、海外の報告では同様に、重篤な副作用はまれであろうとの報告もある^{13), 14)}。抗IgA抗体陽性欠損献血者を除外することは、IgA欠損献血者由來の血液製剤の確保をより困難にすると思われる。抗IgA抗体と非溶血性輸血副作用の発生との関連性につ

いては更なる調査が必要と思われ、今後とも情報の収集と集積が重要である。

日本赤十字社の調査では、1992年から現在までに27例のHp欠損患者での非溶血性輸血副作用が国内で報告されている。そのうち18例はHpを含む血液製剤の輸血を受けて、アナフィラキシーショックを発生した症例であり、これはIgA欠損よりも多い。抗体を保有するIgA欠損患者での非溶血性輸血副作用の発生は6例で報告され、うち3例でアナフィラキシーショックの発生が報告されている^{16), 17)}。日本においては、Hp欠損のほうがIgA欠損よりも非溶血性輸血副作用の発生頻度および重篤度が高いといえる³⁾。これには、以下の3つの理由が反映されていると推定される。1) 日本におけるHp欠損が遺伝子欠失により生じた Hp^{del}アリルのホモ接合体による先天性Hp欠損であること。2) Hp^{del}アリルの遺伝子頻度から計算すると約4,000人に一人と、IgA欠損と比べて高い頻度で欠損者が存在すること⁵⁾。3) 欠損者では、Hp^{del}アリルがすべてのHp遺伝子のエクソンを全くことと関連すると推測される同種免疫によるIgG抗体やIgE抗体の産生が認められること³⁾。 Hp^{del}アリルは日本以外には、韓国、中国、タイなどの東南アジアで検出されている^{5), 17)~19)}。なお、白人および黒人におけるHp^{del}アリルの検出は報告されていない⁵⁾。今回の検討では、Hp欠損に関しては、再来者のみを対象としたことから、頻度についての情報は得られなかったが、引き続き献血者(n=272,068)を対象に検討したところ、のべ人数で1/3,239との頻度が得られた(未発表データ)。Hp欠損は国内においてほぼHp^{del}アリルの頻度から予測される頻度で分布するものと推定される。確認された実人数76名のうち1名が抗Hp抗体の陽性と判定された。抗体陽性率は1.3%とIgAに比べて低い。なお、陽性判定された男性の献血者については何らかの感作を受けているものと推定されるが、輸血等による同種免疫は否定されることから、その機序は不明である。

Hp欠損検査において、ELISAによる欠損確認検査で判定保留となった検体が、遺伝子検査では Hp正常アリルが検出されなかったことからHp^{del}ホモ接合体とされ、最終的にHp欠損と判定され

た。また、ELISAによる欠損確認検査でHp欠損(3 μg/dL未満)とされた献血者が遺伝子検査では Hp^{del/Hp²}という遺伝子型であることが判明した。前者については、Hp以外の何らかの物質による影響のためバックグラウンドレベルが上昇したためではないかと推察される。後者については、正常Hp遺伝子が存在することから極めて微量のHpが血液中に存在する可能性が予想されるが、その量は3 μg/dL未満と健常人の1/100,000程度であり、通常の血漿を含む血液製剤を5回洗浄したものと同等かそれ以下であることから、Hp欠損と判定しても差し支えないものと考えた。しかしながら、これまでにも Hp^{del/Hp²}の人が通常の血清あるいは血漿でのHp含量検査で低値を示す例は報告されており²⁰⁾、今回の検査でも数例が見つかっている(未発表データ)。その原因は不明で、低値あるいは判定保留となるHpのレベルが恒常的に維持されるかどうかも判らないため、将来これらの献血者を登録する場合は別途考慮する必要があると思われる。Hp欠損の確認検査において遺伝子検査はELISAでの検出限界近傍の値を示す検体の鑑別に有用であり、併用して運用するべきであろう。IgA欠損に関しては、原因となる遺伝子の変異は、多くの例では特定はされていない。転写および発現レベルの制御系の障害を示唆する報告もあることから、原因は単一でないと思われるが、その解明が待たれる。

HpとIgAは、1) 欠損者が日本人の中で多く(頻度を計算できる程度に)存在する、2) 欠損者が輸血によって副作用を発生した例が複数報告されている、などのことから、日本において最も重要な輸血副作用の原因となる血漿タンパク質であるといえる。安全な輸血治療を実現するために、これらの血漿タンパク質を欠損した献血者の確保の努力をすることが重要と思われる。当研究所では、今回の調査の期間(2009年4月からの1年間)に、輸血を予定される13名の欠損疑い患者(IgA欠損疑い10名、Hp欠損疑い3名)の精査の依頼があり、このうち3名がIgA欠損と判定された。Hp欠損は検出されなかった。同期間に東京都赤十字血液センターから、IgA欠損献血者由来のFFP 5バッグが供給された。Hp欠損献血者由来のFFPの供

給はなかった。一方、今回の調査期間中に確保されたIgA欠損者由来のFFPは17パック、Hp欠損者由来のFFPは45パックが確保された。これらの数値を比べれば、必要な血液量が確保されているようにも見受けられる。しかしながら、以下の2点を考慮すると、今後の医薬情報活動によって、より多くの欠損者由来の血液を必要とする患者が見出される可能性が考えられる。1) 前述の数値は、欠損頻度と年間輸血状況より類推される輸血患者総数の積より推測されるFFP輸血量と比べ少ない。東京都福祉保険局の調査によれば、平成21年度の輸血患者数は約10万人と報告されており²¹⁾、このうちHp欠損者は25人、IgA欠損者10人の存在がそれぞれの欠損頻度から予想され、そのうちの2割がFFPの輸血を受けると仮定するとHp欠損5名、IgA欠損2名となり、同様の頻度で全国の患者数を類推すると、それぞれ50名と20名となる。2) 現在、患者の血漿タンパク質欠損の精査を依頼される血液センターは、特定の血液センターのみである。また、ABO血液型別の製剤の供給が望ましいことを考慮すれば、より多くの製剤が必要である可能性が考えられる。したがって今後とも、副作用情報の収集とともに、血漿タンパク質を欠損した献血者の確保の努力をすることがHpやIgA欠損に起因するアナフィラキシーの発生

を防止するために重要と思われる。加えて、献血者の欠損確認検査は、欠損ドナープールの構築のみならずその献血者自身が将来輸血を受けるかもしれないときの副作用の発生を回避するためにも有用であり、検査結果の通知等も実施して、献血者自身に輸血副作用発生のリスクを説明すること、同時に欠損献血者のメンバーとしての自覚を促すことも考慮されるべきであろう。

まとめ

1年間の献血者の検査から、IgA欠損とHp欠損について、健常域レベルの血漿タンパク質含量測定法であるTIA法によるスクリーニングに高感度のELISA法による確認検査、さらにHpについては遺伝子検査を組み合わせることで、現状の献血者集団中にこれまで報告してきた健常人とほぼ同程度の割合で欠損者が存在することを確認することができた。さらにウェスタンブロッティング法による抗体検査を実施することで、それらの欠損献血者の抗体陽性(保有)率についても知ることができた。1年間の検査で、抗体陰性のIgA欠損献血者のべ80名とHp欠損献血者のべ187名が同定された。今後とも検査を続け血液型別の製剤の確保と献血者の登録に有用な情報を集積していくたい。

文 献

- 1) Schmidt AP., et al.: Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-IgA antibody. N Engl J Med 280: 188-93, 1969
- 2) Sandler SG., et al.: IgA anaphylactic transfusion reactions. Transfusion Med Rev 9: 1-8, 1995
- 3) Shimada E., et al.: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. Transfusion, 42: 766-773, 2002
- 4) 嶋田英子ほか：ハプトグロビン欠損者検出のための簡便なELISA法の開発. 輸血細胞治療学会誌, 52: 493-500, 2006
- 5) Koda Y., et al.: Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaptoglobinemic patients with antihaptoglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. Blood, 95: 1138-43, 2000
- 6) 嶋田英子ほか：非溶血性輸血副作用惹起患者より検出された同種抗IgA抗体について. 日本輸血学会雑誌, 42: 96-102, 1996
- 7) 磯波秀紀ほか：IgA欠損ドナープールの構築を目指した広域スクリーニングの試み. 血液事業, 30: 340, 2007
- 8) Kanoh T., et al.: Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. Vox Sang, 50: 81-86, 1986
- 9) Koistinen, J., et al.: Selective IgA deficiency in blood donors. Vox Sang, 22: 192-202, 1975
- 10) Vyas, G.N., et al.: Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A: prevention

- of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. *J Lab Clin Med*, 85: 838-842, 1975
- 11) Holt, P.D.J. *et al.*: Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Path*, 30: 1007-1010, 1977
- 12) Sandler, S.G., *et al.*: Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood*, 84: 2031-2035, 1994
- 13) Winters JL., *et al.*: Transfusion of apheresis PLTs from IgA-deficient donors with anti-IgA is not associated with an increase in transfusion reactions. *Transfusion*, 44: 382-385, 2004
- 14) Robitaille N., *et al.*: Allergic transfusion reactions from blood components donated by IgA-deficient donors with and without anti-IgA: a comparative retrospective study. *Vox Sang* 99: 136-141, 2010
- 15) 三輪裕介ほか：選択的IgA欠損症を付隨し、輸血によってアナフィラキシー反応を呈した慢性間接リウマチの1症例。リウマチ, 38: 735-740, 1998
- 16) 古田幸子ほか：抗IgA抗体によると思われる輸血副作用の1症例。日本輸血学会雑誌, 50: 419-424, 2004
- 17) Park KU., *et al.*: Haptoglobin genotypic distribution (including Hp0 allele) and associated serum haptoglobin concentrations in Koreans [letter to the editor]. *J Clin Pathol*, 57: 1094-1095, 2004
- 18) Soejima M., *et al.*: The distribution of haptoglobin-gene deletion (Hp del) is restricted to East Asians. *Transfusion*, 47: 1948-50, 2007
- 19) Shimada E., *et al.*: Detection of Hp^{del} among Thais, a deleted allele of the haptoglobin gene that causes congenital haptoglobin deficiency. *Transfusion*, 47: 2315-2321, 2007
- 20) Koda Y., *et al.*: The haptoglobin-gene deletion responsible for anhaptoglobinemia. *Am J Hum Genet* 62: 245-52, 1998
- 21) 平成21年度輸血状況調査集計結果(概要), 東京都福祉保全局ホームページ
http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryō/k_isyoku/kakokekka/files/21gaiyo.pdf