

JR 혈액형군과 Anti-Jr^a 항체

권순성 · 김신영

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

JR Blood Group and Anti-Jr^a Antibody

Soon Sung Kwon, M.D., Sinyoung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The Jr(a+) antigen is one of the high-frequency antigens belonging to the JR blood group system. Although the clinical significance of anti-Jr^a is not well defined, cases of hemolytic disease of the newborn and hemolytic transfusion reactions caused by anti-Jr^a have been reported. This review introduces the genetic background of the JR blood group, the frequency of Jr(a+), and the clinical significance of anti-Jr^a based on existing literature. Additionally, it summarizes the identification of anti-Jr^a and the transfusion strategies that can be adopted for patients with anti-Jr^a alloantibodies. (Korean J Blood Transfus 2024;35:167-177)

Key words: Transfusion, Erythrocytes, Blood group antigens

개요

Jr(a+) 항원은 고빈도 항원 중 하나로 JR 혈액형군에 속하는 유일한 항원이다. Jr(a+) 항원의 존재는 1970년 최초로 보고되었는데 당시 보고에서 고빈도항원을 가지는 5명의 환자에서 상호 간의 적혈구에만 반응하지 않는 동종항체가 동정되었고 기존 혈액형군과의 연관성이 확인되지 않았다. 이러한 새로운 혈액형군은 환자 중 한 명의 이름(Rose Jacobs)을 따서 JR 혈액형군으로 명명되었다. 일부에서 JR 혈액형군을 Junior 혈액형군으로 소개하는 사례를 볼 수 있는데 이는 이름의 유사성으로 인한

오해에서 비롯된 것으로 생각된다[1,2].

Jr(a+) 항원은 ATP-binding cassette, subfamily G, member 2 (ABCG2) 단백질에 존재하는 항원이다. ABCG2 단백질은 세포막에 존재하는 수송체로 이전에는 유방암에서의 다약제 내성과 연관된 것으로 알려졌다[3] 이후 다양한 암세포에서 약물의 세포외 배출을 통한 다약제 내성기전을 가지는 것이 확인되었다. ABCG2는 체내 다양한 조직들에서 발현되는데 태반, 소장상피, 대장상피, 간, 유선조직, 담낭, 폐포, 전립선, 자궁, 췌장, 부신, 신장 등에 분포한다[4-7]. 위장관, 뇌혈관장벽, 태반 등 정상 조직에 분포하는 ABCG2는 생체이물

Received on November 13, 2024. Revised on November 28, 2024. Accepted on November 29, 2024

Correspondence to: Sinyoung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-2452, Fax: 82-2-313-0956, E-mail: sykim@yuhs.ac, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2609-8945

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2024 The Korean Society of Blood Transfusion

(xenobiotics) 및 독성물질의 배출을 통해 신체를 보호하는 역할을 가진 것으로 생각된다[8]. 또한 조혈모세포에 높게 발현되며 분화 과정 중 감소하는 양상을 보여 줄기세포 표지자로 사용될 수 있음과 동시에 줄기세포의 줄기세포능 유지에도 역할을 하는 것으로 추측된다[9,10]. 적혈구에 발현되는 ABCG2는 제대혈에서 신생아 및 성인에 비해 높은 발현을 보이며 재태주수에 따라 점차 감소하는 양상을 보인다[11].

Jr(a-) 표현형은 상염색체 열성의 유전양상을 보이며[1] 이는 이후 JR 혈액형군의 표현형과 연관된 유전자인 ABCG2와 연관된 변이들에 대한 연구로 확인되었다[12,13]. Jr(a-) 표현형과 연관된 변이가 동형접합체(homozygote) 혹은 복합이형접합체(compound heterozygote) 형태로 존재하는 경우 Jr(a-) 표현형이 나타나게 된다.

유전적 배경

2012년 두 그룹의 연구진에서 동시에 ABCG2의 무반응대립유전자(null allele)가 Jr(a-) 표현형과 연관되었다는 것을 발견하여 보고하였다[12,13]. Saison 등[12]은 기존에 제작된 Jr(a+) 단클론항체인 HMR0921을 이용하여 해당 항체가 인지하는 항원을 밝히고자 하였다. 사람 적혈구에 비해 HMR0921과 강한 반응을 보이는 고양이의 적혈구를 이용하여 HMR0921과 결합하는 70 kDa 크기의 단백질을 찾아낸 뒤, 질량분석기를 이용하여 해당 단백질이 ABCG2임을 확인하였다. 이후 K-562 세포주에 ABCG2 유전자를 발현시킨 후 유세포분석을 통해 Jr(a+) 항원이 ABCG2 단백질에 존재함을 확인하였다. 또한, ABCG2 유전자의 어떠한 변이가 Jr(a-) 표현형과 연관되었는지 확인하기 위하여 18명의 Jr(a-) 환자들에 대한 ABCG2 유전자의 염기서열분석을 수행하여 무의미(nonse-

nse) 및 틀이동(frameshift) 변이가 동형접합체 혹은 복합이형접합체 형태로 존재함을 확인하였다. Zelinski 등[13]은 Jr(a-) 표현형이 확인된 6명에 대한 단일뉴클레오티드다형태(single nucleotide polymorphism, SNP) 분석을 수행하여 동형접합성(homozygosity)을 보이는 397,000 bp 영역을 확인하였는데 해당 영역은 MEPE, SPPI, PKD2, ABCG2 유전자를 포함하였다. 이 중 ABCG2만 적혈구에서 발현이 확인되었기에 6명에서 ABCG2 유전자의 염기서열분석을 시행하여 3개의 무의미(nonsense) 변이를 확인하여 ABCG2 무반응대립유전자(null allele)에 의해 Jr(a-) 표현형이 나타남을 확인하였다. 이후 Jr(a-) 표현형을 가지는 환자들에게서 ABCG2 염기서열분석이 시행되었으며 Jr(a-) 표현형과 연관된 다수의 ABCG2 유전자 변이들이 확인되어 보고되었다[14-17]. 이러한 변이들은 International Society of Blood Transfusion (ISBT)에서 제공하는 Blood Group Allele Tables에 잘 정리되어 있다[18]. 기존 보고된 변이 외에도 드물게 확인되는 ABCG2 유전자의 변이들이 Jr(a-) 표현형과 연관된 것으로 보고되고 있으며[19,20] Jr(a-) 표현형과 연관되어 보고되지는 않았지만 인구집단 내 낮은 빈도로 존재하는 ABCG2 유전자의 무의미(nonsense), 틀이동(frameshift) 혹은 잘라이음(splicing) 변이들도 Jr(a-) 표현형의 원인이 될 것으로 생각된다[21]. Jr(a-) 표현형의 원인 변이 중 가장 대표적인 것은 ABCG2 c.376C>T (Gln126Ter)로 주로 일본인에서 발견되었고[12,13], Jr(a-) 표현형을 보이는 일본인 집단에 대한 연구에서 확인된 변이 중 95% 이상을 차지하는 것으로 보고되었다[22]. 이는 Jr(a-) 표현형을 가지는 한국인에서도 가장 흔한 원인 변이이다[19,21]. 반면, 서양인에서는 ABCG2 c.706C>T (Arg236Ter)를 포함한 그 외 변이가 Jr(a-) 표현형을 가지는 경우에 더 흔히 발견된다[12,13].

Jr(a+) 항원의 빈도

Jr(a+) 항원은 고빈도항원으로 대부분의 인종에서 99% 이상의 높은 빈도를 보인다. Jr(a-) 항원은 일본인에서 가장 흔한 것으로 알려져 있으며 그 외 한국, 중국을 포함한 동아시아권에서도 그 외 국가들에 비해 비교적 흔한 것으로 알려져 있다. 일본인 집단을 대상으로 조사한 결과에 따르면 일본인 중 Jr(a-) 표현형 비율은 0.026~0.07%로 보고되었다[16,23-25]. 최근 유전체 데이터를 이용한 인구집단 내 특정 혈액형의 빈도 조사가 가능해졌으며 이를 활용하여 한국인에서의 Jr(a-) 항원의 빈도를 추정한 연구들이 시행되었고 한국인에서의 빈도는 0.02~0.045%로 추정되었다[21,26]. 그 외 국가에서 Jr(a-) 표현형을 가지는 환자가 발견된 보고[27-30]들이 있으나 아시아권에 비해서는 그 빈도가 낮은 것으로 생각된다[2].

Anti-Jr^a 항체의 임상적 의의

Anti-Jr^a 항체는 수혈 혹은 임신 등에 의해 발생할 수 있다. Anti-Jr^a 항체에 의한 태아신생아용혈질환(hemolytic disease of the fetus and newborn) 관련 보고들을 살펴보면 대다수의 산모에서 기존의 임신력이 있는 것을 확인할 수 있으며[25], 실제로 임신력이 있는 여성들에서 anti-Jr^a 항체가 더 흔하게 발생한다는 보고도 있다[31]. 하지만 일부 보고에서는 기존의 임신력이 없는 초산부에서도 anti-Jr^a 항체가 발견된 사례도 있다[32-34].

Anti-Jr^a 항체는 태아신생아용혈질환을 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있으며 대개의 경우 경미한 증상을 보이거나 일부에서 심한 용혈을 보인 사례들도 있다. 태아신생아용혈질환에 대한 기존 보고는 Katsuragi 등[25]과 Kim 등[35]의 보고에서 잘 정리하여 소개하고 있다. 산모에서 anti-Jr^a 항

체가 검출된 사례는 국내에서 3건 보고된 바 있으며 1건에서는 태아신생아용혈질환이 발생하지 않았고[36], 1건에서는 경도의 용혈이 발생하였으며[32], 1건에서는 자궁 내 수혈 및 출생 후 교환수혈도 실시하였으나 환자가 사망한 사례도 있었다[35].

위의 사례들과 같이 anti-Jr^a 항체를 가지는 산모들에서 태아신생아용혈질환의 발생 여부가 다르거나 질환의 중증도가 매우 다양하게 나타나기 때문에, 이러한 현상의 원인을 파악하고자 하는 연구들이 시행되었다. Anti-Jr^a 항체로 인한 태아신생아용혈질환 사례 일부에서 단핵구단층분석법(monocyte monolayer assay, MMA) 혹은 탐식능검사가 시행되었는데, 대다수의 사례에서 음성 결과를 보여 태아신생아용혈질환의 발생 여부 및 중증도를 예측하기는 어렵다고 여겨진다[11,25,37-39]. 탐식능검사의 결과와 대부분의 사례에서 용혈의 증거가 저명하지 않은 점 등에 근거하여 anti-Jr^a 항체에 동반하여 나타나는 태아 및 신생아의 빈혈이 용혈보다는 anti-Jr^a 항체에 의한 적혈구 생성 억제에 의한 것이라는 의견도 있다[37]. 두 연구팀에서 anti-Jr^a 항체를 가지는 환자 혈청 처리 후 적혈구 생성능 검사를 시행하였는데 상반된 결과를 보여[11, 37] anti-Jr^a 항체에 의한 적혈구 생성 억제 여부에 관하여는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Anti-Jr^a 항체 역가와 태아신생아용혈질환 중증도의 관계도 명확하지 않다. 기존 보고들에서 다양한 범위의 anti-Jr^a 항체 역가를 가지는 사례들이 보고되었는데 그중 높은 역가(1:2,048)를 가지는 산모에서 경증의 용혈만 관찰된 사례[27]가 있는 반면에 비교적 낮은 역가(1:8)에서 자궁 내 수혈이 필요했다는 보고도 있다[37]. Anti-Jr^a 항체에 의한 태아신생아용혈질환 사례들에 대한 보고 다수에서도 항체 역가는 중증도와 연관성이 낮다고 보고하고 있다[25,40]. 한 보고에서 anti-Jr^a 항체를 가지는 산모의 태아 혹은 신생아가 Jr(a-) 표현형

을 보인 사례도 있었다. 해당 사례에서 유전형 검사 결과는 Jr(a+)에 해당하는 결과를 보였고, 출생 후 일정 시간이 경과한 후 시행한 검사에서는 Jr(a+) 항원이 정상적으로 발현되었다[25]. 이 사례를 근거로 하여 anti-Jr^a 항체에 의한 면역 압력으로 인한 Jr(a+) 항원 발현의 억제 현상 가능성도 제시된 바 있다[40]. 태아 적혈구의 ABCG2 발현은 개인 간 편차가 매우 심한 것으로 보고되었는데[11], 이는 anti-Jr^a 항체에 의한 태아신생아용

혈질환의 증증도가 다양하게 나타나는 것과 연관되었을 수 있다. ABCG2 발현은 태아 적혈구에서 성인 적혈구보다 높게 나타나는데[11,20], 이는 임신기간 중 점차 감소하는 양상을 보인다[11].

Anti-Jr^a 항체가 검출되는 환자에서 적혈구제제 수혈이 필요한 경우, 일부를 제외하고는 Jr(a-) 혈액을 구하기가 매우 어렵기 때문에 불가피하게 Jr(a+) 적혈구를 수혈하게 되는 경우가 있으며 이에 대한 사례들이 보고되어 있다(Table 1). Anti-Jr^a 항

Table 1. Summary of cases of Jr(+) red blood cell transfusions in patients with anti-Jr^a

Reference	Year	Age/ sex	Diagnosis	Results		Transfused volume	Consequence
				Monocyte Titer	monolayer assay		
28	1976	40/F	Gynecologic surgery	64	-	2 mL*	The half-life of transfused red blood cells: 80 minutes (no transfused red blood cells were detected 24 hours post-transfusion)
36	1995	35/F	Cervical insufficiency	8	-	1 unit	No hemolytic transfusion reaction
41	1986	28/F	Labor complication	32	-	1,500 mL [†]	No transfused red blood cells were detected 35 days of post-transfusion
42	2004	69/M	Gastrointestinal bleeding	32	3.3%	4 units	No hemolytic transfusion reaction
43	1988	45/F	Aneurysm	32	24.5%	3 units	Acute hemolytic transfusion reaction
		0/?	Hemolytic disease of the newborn	32	-	488 mL [‡]	No hemolytic transfusion reaction
		72/F	Esophageal cancer	16	-	1,400 mL	No hemolytic transfusion reaction
44	2020	?/F	?	-	-	16 units	Acute hemolytic transfusion reaction
		?/F	?	-	-	4 units	Acute hemolytic transfusion reaction
		?/?	?	-	-		No hemolytic transfusion reaction
45	2005	31/F	Postpartum bleeding	4	68.5%	15 units	Delayed hemolytic transfusion reaction (mild)
46	2018	54/F	Traffic accident	-	-	10 units	Delayed hemolytic transfusion reaction
47	2007	57/F	Aortic valve regurgitation	-	-	10 units	Delayed hemolytic transfusion reaction (mild)

*Cr⁵¹-labeled red blood cells.

[†]Whole blood.

[‡]Exchange transfusion using synthetic blood (hematocrit 40%).

체가 용혈수혈반응(hemolytic transfusion reaction)을 일으킨 사례들이 보고된 바 있으나, 적혈구제제 수혈을 받은 anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에서 용혈수혈반응이 발생하지 않은 사례들도 보고되고 있어 anti-Jr^a 항체와 용혈수혈반응의 연관성은 명확하지 않다. 1976년 Kendall [28]은 Cr⁵¹ radioisotope 표지된 적혈구 10 mL를 anti-Jr^a 항체를 가진 환자에게 투여 후 수혈된 적혈구의 생존을 추적하였는데 측정된 반감기는 80분이었으며 수혈 24시간 후에는 수혈된 적혈구가 모두 사라졌다고 보고하였다. 1986년 Bacon 등[41]은 anti-Jr^a 항체를 가진 환자에게 1,500 mL의 최소부적합 전혈을 수혈한 사례를 보고하였고, 해당 보고에서는 수혈 35일 경과 후 Jr(a+) 적혈구가 더 이상 존재하지 않았으나 환자에게서 용혈의 증거는 발견되지 않았다. 이외 4건의 보고에서도 Jr(a+) 적혈구가 용혈수혈반응을 일으키지 않았으며 [36,42-44] 3건의 보고에서는 지연성 용혈수혈반응이 보고되었으나 대부분 용혈의 정도가 경미하였으며 별다른 조치가 필요하지 않았다[45-47]. 하지만 3명의 환자에 대한 보고에서는 급성용혈수혈반응이 보고된 사례가 있어 anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에 대한 적혈구제제 수혈 시 주의가 필요함을 보여주고 있다[42,44]. 급성용혈수혈반응을 보인 사례 중 1건에서는 대동맥류 수술 시 2단위의 최소부적합 적혈구제제를 수혈하였고 용혈수혈반응이 나타나지 않았으나 수술 후 7일째 추가로 1단위의 최소부적합 적혈구제제 수혈 후 급성용혈수혈반응으로 의심되는 증상들이 나타난 바 있다[42]. 지연성 용혈수혈반응이 나타난 2건의 보고에서도 최초 수혈 시에는 용혈이 나타나지 않다가 추가로 수혈하였을 때 용혈수혈반응이 나타난 사례가 있는 점을 고려하면 이전 수혈로 인한 기억반응으로 anti-Jr^a 항체 역가가 상승하여 용혈이 발생하는 것으로 추정된다[46,47]. 하지만, 태아신생아용

혈질환에서와 마찬가지로 Jr(a+) 혈액 수혈로 인한 용혈수혈반응과 수혈 전 anti-Jr^a 항체역가와 연관성은 명확하지 않다. 이전 사례 보고들에서의 anti-Jr^a 역가는 1:4~1:64로 다양하게 보고되었으나, 용혈수혈반응과 역가와 연관성은 없는 것으로 보인다. 단핵구단층분석법 결과와 Jr(a+) 혈액 수혈 후 용혈수혈반응 발생과의 연관성도 명확하지 않다. Jr(a+) 혈액 수혈로 인한 급성용혈수혈반응 사례 보고에서 단핵구단층분석법 검사상 3.3%로 음성 결과를 보인 환자에 대한 수혈은 용혈수혈반응을 일으키지 않았지만, 24.5%로 양성 결과를 보인 환자에 대한 수혈은 급성용혈반응을 일으켰다[42]. 하지만, 출산 후 대량출혈로 15단위의 Jr(a+) 적혈구를 수혈받은 한 여성의 사례 보고에서는 수혈 전 및 수혈 후 검체로 검사한 단핵구단층분석법 결과상 각각 68.5%와 72.5%로 양성 결과를 보였으나 경증의 지연성 용혈반응만 확인되었다[45]. Anti-Jr^a 검출빈도가 낮고, anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에 대한 Jr(a+) 적혈구 수혈 사례도 드물며 이 중 단핵구단층분석법을 시행하여 결과를 보고한 사례도 매우 적어 추가적인 연구가 필요하다.

Anti-Jr^a 항체의 동정

Anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에 대한 비예기항체 선별검사 및 동정검사에서는 모든 시약 적혈구에 응집반응을 보이면서 자가대조상 음성인 고빈도항원에 대한 항체에 합당한 검사소견을 보인다. 대개 Fig. 1과 같이 2+ 내외의 강도로 응집반응을 보이며, 기존에는 Jr(a+) 항원이 효소처리에 대해 저항성을 가지는 것으로 보고되어 있으나 저자들이 실제 경험한 사례 대부분에서는 Fig. 1과 같이 효소처리된 적혈구와 반응 시 반응강도가 감소하는 경우가 흔하다. Anti-Jr^a 항체가 의심되는 경우, Jr(a-) 혈구와 반응시켜 붉으므로써 anti-Jr^a 항체를

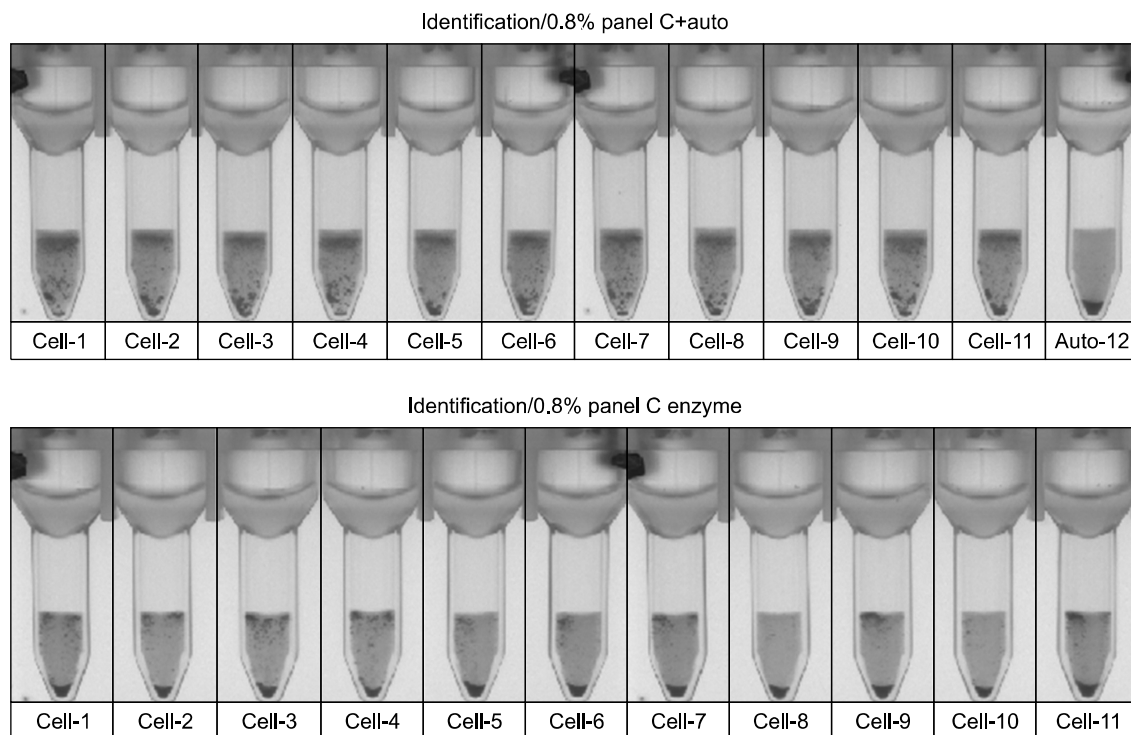


Fig. 1. Representative features of an unexpected antibody identification test in which an anti-Jr^a antibody was identified. Upper panel: auto-control negative and 2+ agglutination with 11 panel cells in the anti-human globulin phase. Lower panel: the reaction is weakened in the enzyme-treated panel cells.

동정할 수 있으나 국내 실정상 일부의 검사실을 제외하고는 Jr(a-) 혈구를 구하기가 어려워 검사에 활용하기는 어렵다. 또한, 환자 적혈구의 표현형 검사를 시행하여 Jr(a-)인 경우 anti-Jr^a 항체의 동정에 도움이 될 수 있으나 국내에서는 항혈청을 구하기가 어려우며 그 대신에 기왕에 anti-Jr^a가 동정된 환자의 혈청이 활용될 수 있다. Jr(a-) 혈구 및 항혈청의 확보가 어려운 경우 *ABCG2* 유전자의 염기서열분석을 통해 Jr(a-) 표현형을 추정할 수 있으며 이를 위해서 Jr(a-) 표현형을 나타내는 경우의 대다수를 차지하는 *ABCG2* c.376C>T (p.Gln126Ter) 변이의 유무를 확인하기 위해 *ABCG2* 유전자의 exon

4 영역에 대한 Sanger sequencing을 시행할 수 있다. 최근 저자들은 *ABCG2* c.376C>T 변이의 빠른 검출을 위한 TaqMan 기반 검사법을 anti-Jr^a 항체의 동정에 활용하는 방법을 소개한 바 있다[48]. 그 외에도 Matrix-Associated Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) 질량분석법 기반 *ABCG2* 유전형 분석법[22]과 high-resolution melting (HRM) 분석법 기반 검사법[16]이 JR 혈액형의 유전형 확인을 위하여 활용될 수 있다.

Anti-Jr^a 항체가 동정된 환자에서의 수혈전략

환자에게서 anti-Jr^a 항체가 동정된 경우에 일반적인 고빈도항원에 대한 항체가 동정된 경우에 준한 조치들을 고려할 수 있다[49]. 우선 환자의 질환 및 경과를 고려하고, 적혈구제제 수혈의 위험-이익 고려를 통해 꼭 필요한 경우에만 수혈하도록 최소화하는 것이 권장된다. 만약 적혈구제제 수혈이 필요하거나 필요할 것으로 예측되는 상황에서는 가능한 Jr(a-) 혈액을 준비하여야 한다. 국내에서는 일반 헌혈혈액 중 Jr(a-) 혈액을 구하기가 매우 어려워 환자의 가족 중 Jr(a-) 헌혈자를 찾아 적합혈액의 확보를 시도할 수 있다. 특히, anti-Jr^a 항체로 인한 중등도 이상의 태아 빈혈이 관찰되어 자궁 내 수혈이 필요한 경우에 대다수의 사례에서 Jr(a-) 혈액을 확보하여 수혈하나[50] 적합혈액의 확보가 어려운 경우 산모의 혈액을 세척하여 수혈하는 것을 고려할 수 있으며 실제 국내 사례도 있다[35]. 그 외에도, 비교적 Jr(a-) 혈액 확보가 용이한 일본의 혈액원에 요청하여 혈액을 확보하는 방법이 있으며 Jr(a-) 혈액 확보를 위해 일본적십자사에 협조를 요청하여 2단위의 적혈구를 공급받은 사례가 있다.

만일 적합혈액 확보가 어려운 경우 취할 수 있는 조치는 자가혈액예치, 급성동량혈액회석요법 또는 수술 중 혈액회수법 등이 있으나 모든 상황에 적용하기는 어렵다는 단점이 있다. 현실적으로 국내에서 anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에서 수혈이 필요한 경우에는 최소부적합 혈액의 수혈을 고려하여야 한다. 앞서 소개한 사례들에 따르면 대부분의 경우 anti-Jr^a 항체를 가지는 환자에서 최소부적합 Jr(a+) 혈액을 수혈하는 경우에 용혈수혈반응이 나타나지 않거나 경미한 지연성 용혈수혈반응만 나타날 것으로 판단되나, 일부 사례에

서 급성용혈수혈반응이 나타나는 사례들이 있으므로 수혈 후 발생할 수 있는 용혈수혈반응에 대해 임상 증상과 검사 소견을 주의 깊게 감시하여야 한다. 특히, Jr(a+) 혈액을 수혈받은 환자에서 Jr(a+) 혈액을 추가로 수혈하여야 하는 경우에는 기왕반응에 의한 anti-Jr^a 항체의 역가 상승과 이로 인한 중등도 이상의 용혈수혈반응의 위험성이 있으므로 긴밀한 경과관찰 및 나타날 수 있는 용혈수혈반응에 대한 적절한 보존적 치료가 권장된다[42,46]. Jr(a+) 혈액 수혈 시 용혈수혈반응을 예방하기 위해 정주면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 사용한 사례도 있는데 해당 사례에서는 Jr(a+) 적혈구제제 수혈 후 용혈수혈반응을 보인 환자에 대한 추가 적혈구제제 수혈 시 IVIG (0.4 g/kg/day)를 3일간 투여하였고 용혈수혈반응이 나타나지 않았다고 보고한 바 있다[46]. 다만 사례가 제한적이고, 적절한 용량에 대한 근거가 부족하므로 적용 여부에는 신중을 기해야 할 것으로 보인다. 영국의 National Health Service Blood and Transplant에서 제시한 가이드라인의 부적합 적혈구 수혈 시 IVIG 용법을 이러한 경우에 참고할 수 있다[51].

Jr(a-) 혈액의 확보를 위한 희귀헌혈자 프로그램

Jr(a-) 헌혈자의 수가 매우 적어 Jr(a-) 혈액의 확보가 매우 어렵기 때문에, 각국에서는 희귀헌혈자 프로그램을 통해 Jr(a-) 헌혈자를 확보하고 있다. 이러한 희귀헌혈자 관리체계가 잘 운영되고 있는 일본에서는, 일본적십자사의 보고에 따르면 2015년 기준 등록된 Jr(a-) 헌혈자는 2,367명(RhD 음성 44명, RhD 양성 2,323명)이었으며 2012~2013년 기간 동안 공급한 Jr(a-) 혈액이 2,113 단위였다[52]. 일본의 한 사례 보고에서 간이식이 필요한

환자에서 anti-Jr^a 항체가 동정되어 간이식수술과 수술 전후 기간동안 총 44단위의 Jr(a-) 적혈구를 공급받아 수혈한 경우를 보고하였는데 이를 통해 일본에서의 Jr(a-) 헌혈자 확보 및 혈액 공급이 원활하게 이루어짐을 알 수 있다[53]. 미국의 희귀 헌혈자등록체계(American Rare Donor Panel)의 보고에서는 2022년 기준 등록된 Jr(a-) 헌혈자는 10명으로 일본에 비해 그 수는 적으나 Jr(a-) 혈액이 필요한 경우 확보할 수 있는 가능성은 마련되어 있었다[54].

결론

Anti-Jr^a 항체의 임상적인 의미는 명확하지 않으나, 태아신생아용혈질환을 일으킬 수 있으며 경우에 따라서는 자궁 내 수혈까지 필요로 하는 중증의 태아빈혈을 일으킬 수도 있다. 또한, anti-Jr^a 항체가 동정된 환자에 대한 Jr(a+) 적혈구제제 수혈은 일부에서 용혈수혈반응의 원인이 될 수 있다. 따라서 anti-Jr^a 항체의 정확한 동정이 필요하며, Jr(a-) 혈액의 확보가 중요하다. 국내 실정상 항혈청을 포함한 검사 기반의 부재와 Jr(a-) 헌혈자의 확보가 이루어져 있지 않은데, 국내 Jr(a-) 표현형 빈도의 비율이 일본과 유사한 정도인 점을 고려하면 국가 차원의 대책이 필요한 것으로 판단된다.

요약

Jr(a+) 항원은 JR 항원군에 속하는 유일한 항원으로 고빈도항원 중 하나이다. Anti-Jr^a 항체의 임상적 의미는 명확하지 않으나, anti-Jr^a 항체에 의한 태아신생아용혈질환 및 용혈수혈반응 사례가 보고된 바 있다. 본 종설에서는 JR 혈액형군의 유전적 배경, Jr(a+) 항원의 빈도, anti-Jr^a 항체의 임상적 의미를 기존 문헌들을 토대로 소개함과

더불어 anti-Jr^a 항체의 동정 및 anti-Jr^a 동종항체가 검출된 환자에서 취할 수 있는 수혈전략들을 정리하였다.

References

1. Stroup M, MacIlroy M. Five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Caucasian population. Paper presented at: 23rd Annual Meeting of the American Association of Blood Banks; 1970 Oct 26-30; San Francisco, CA, USA. p. 86
2. Castilho L, Reid ME. A review of the JR blood group system. *Immunohematology* 2013;29:63-8
3. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:15665-70
4. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg AC, Schinkel AH, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res* 2001;61: 3458-64
5. Aust S, Obrist P, Jaeger W, Klimpfinger M, Tucek G, Wrba F, et al. Subcellular localization of the ABCG2 transporter in normal and malignant human gallbladder epithelium. *Lab Invest* 2004;84:1024-36
6. Fetsch PA, Abati A, Litman T, Morisaki K, Honjo Y, Mittal K, et al. Localization of the ABCG2 mitoxantrone resistance-associated protein in normal tissues. *Cancer Lett* 2006;235:84-92
7. Huls M, Brown CD, Windass AS, Sayer R, van den Heuvel JJ, Heemskerk S, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int* 2008;73:220-5

8. Mo W, Zhang JT. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol* 2012;3:1-27
9. Scharenberg CW, Harkey MA, Torok-Storb B. The ABCG2 transporter is an efficient Hoechst 33342 efflux pump and is preferentially expressed by immature human hematopoietic progenitors. *Blood* 2002;99:507-12
10. Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, Colapietro AM, Sampath J, Morris JJ, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat Med* 2001;7:1028-34
11. Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, et al. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). *Transfusion* 2016;56:1171-81
12. Saison C, Helias V, Ballif BA, Peyrard T, Puy H, Miyazaki T, et al. Null alleles of ABCG2 encoding the breast cancer resistance protein define the new blood group system Junior. *Nat Genet* 2012;44:174-7
13. Zelinski T, Coghlan G, Liu XQ, Reid ME. ABCG2 null alleles define the Jr(a-) blood group phenotype. *Nat Genet* 2012;44:131-2
14. Hue-Roye K, Lomas-Francis C, Coghlan G, Zelinski T, Reid ME. The JR blood group system (ISBT 032): molecular characterization of three new null alleles. *Transfusion* 2013;53:1575-9
15. Hue-Roye K, Zelinski T, Coughan A, Lomas-Francis C, Miyazaki T, Tani Y, et al. The JR blood group system: identification of alleles that alter expression. *Transfusion* 2013;53:2710-4
16. Tanaka M, Kamada I, Takahashi J, Kimura K, Matsukura H, Tani Y. Defining the Jr(a-) phenotype in the Japanese population. *Transfusion* 2014;54:412-7
17. Berardi P, Cote J, Vege S, Aeschlimann J, Cserti-Gazdewich C, Westhoff CM. Two novel ABCG2 alleles resulting in a Jr(a-) phenotype. *Transfusion* 2017;57:2811-2
18. International Society of Blood Transfusion. ISBT 032 JR blood group alleles. <https://www.isbtweb.org/resource/032jr.html> [Online] (last visited on 12 November 2024)
19. Kwon SS, Yun YE, Kim NH, Suh EJ, Kim SK, Kim S. A novel ABCG2 variant causing Jr(a-) phenotype. *Transfusion* 2024;64:E9-10
20. Xiao J, Yang Q, Gao S, Song H, Zhao F, Guo Z, et al. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Jra from a Chinese mother with one novel and one classic heterozygous mutation. *Transfus Med* 2023;33:297-305
21. Kim TY, Park MS, Jang JH, Woo HY, Cho D. Prevalence and molecular basis of null blood group phenotypes in the Korean population: analysis using a public database. *Transfusion* 2024;64:19-23
22. Tanaka M, Kamada I, Takahashi J, Kimura T, Tani Y. Genotyping of the ABCG2 gene using matrix-associated laser desorption/ionisation, time-of-flight mass spectrometry. *Transfus Med* 2018;28:255-60
23. Nakajima H, Ito K. An example of anti-Jra causing hemolytic disease of the newborn and frequency of Jra antigen in the Japanese population. *Vox Sang* 1978;35:265-7
24. Miyazaki T, Kwon KW, Yamamoto K, Tone Y, Ihara H, Kato T, et al. A human monoclonal antibody to high-frequency red cell antigen Jra. *Vox Sang* 1994;66:51-4
25. Katsuragi S, Ohto H, Yoshida A, Otake A, Tsuneyama H, Ogasawara K, et al. Anemic disease of the newborn with little increase in hemolysis and erythropoiesis due to maternal anti-Jra: a case study and review of the literature. *Transfus Med Rev* 2019;33:183-8
26. Bae CO, Kwon SS, Kim S. Investigation of

- blood group genotype prevalence in Korean population using large genomic databases. *Sci Rep* 2023;13:15326
27. Tritchler JE. An example of anti-Jra. *Transfusion* 1977;17:177-8
28. Kendall AG. Clinical importance of the rare erythrocyte antibody anti-Jra. *Transfusion* 1976;16:646-7
29. Levene C, Sela R, Dvilansky A, Yermiahu T, Daniels G. The Jr(a-) phenotype and anti-Jra in two Beduin Arab women in Israel. *Transfusion* 1986;26:119-20
30. Vedo M, Reid ME. Anti-Jra in a Mexican American. *Transfusion* 1978;18:569
31. Takeshita A, Watanabe H, Fijihara H, Oshida M, Yurugi K, Tomoda Y, et al. Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in Japan: results from the Japanese study group of alloimmunity and antigen diversity in Asian populations. *Transfus Apher Sci* 2010;43:3-8
32. Kim H, Park MJ, Sung TJ, Choi JS, Hyun J, Park KU, et al. Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jra alloimmunization in a twin pregnancy: the first case report in Korea. *Korean J Lab Med* 2010;30:511-5
33. Masumoto A, Masuyama H, Sumida Y, Segawa T, Hiramatsu Y. Successful management of anti-Jra alloimmunization in pregnancy: a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:81-3
34. Toy P, Reid M, Lewis T, Ellisor S, Avoy DR. Does anti-Jra cause hemolytic disease of the newborn? *Vox Sang* 1981;41:40-4
35. Kim MS, Kim JS, Park H, Chung Y, Kim H, Ko DH, et al. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-Jra antibody: a case report and literature review. *Transfus Apher Sci* 2020;59:102605
36. Kim HK, Park Q, Nahm CH, Kwon OH, Park YW. A case report of anti-Jra in pregnant woman. *Korean J Blood Transfus* 1995;6:185-8
37. Tran A, Yan MTS, Branch DR, Blacquiére M, Pineault N, Pasha R, et al. Severe fetal anemia caused by anti-Jra: burst forming unit-erythroid colony formation inhibition assay suggesting possible erythroid suppression mechanism. *Transfusion* 2023;63:877-82
38. Peyrard T, Pham BN, Arnaud L, Fleutiaux S, Brossard Y, Guérin B, et al. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn associated with anti-Jr. *Transfusion* 2008;48:1906-11
39. Arriaga F, Gomez I, Linares MD, Gascon A, Carpio N, Perales A. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn possibly due to anti-Jr. *Transfusion* 2009;49:813
40. Ohto H, Denomme GA, Ito S, Ishida A, Nollet KE, Yasuda H. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jra cases. *Transfus Apher Sci* 2020;59:102949
41. Bacon J, Sherrin D, Wright RG. Case report, anti-Jra. *Transfusion* 1986;26:543-4
42. Kwon MY, Su L, Arndt PA, Garratty G, Blackall DP. Clinical significance of anti-Jra: report of two cases and review of the literature. *Transfusion* 2004;44:197-201
43. Azar PM, Kitagawa H, Fukunishi A, Yasuda T, Oki M, Saji H, et al. Uneventful transfusion of Jr (a+) red cells in the presence of anti-Jra. *J Jpn Soc Blood Transfus* 1988;34:406-10
44. Yamada C, Takeshita A, Ohto H, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, et al. A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies. *Vox Sang* 2020;115:456-65
45. Yuan S, Armour R, Reid A, Abdel-Rahman KF, Rumsey DM, Phillips M, et al. Case report: massive postpartum transfusion of Jr(a+) red cells in the presence of anti-Jra. *Immunohe-*

- matology 2005;21:97-101
46. Win N, Needs M, Thornton N, Webster R, Chang C. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Transfusion* 2018;58:1626-30
 47. Chung HJ, Lim JH, Park HJ, Kwon SW. Transfusion of Jra-positive red blood cells to a Jra-negative patient with anti-Jra. *Korean J Blood Transfus* 2007;18:111-5
 48. Koo YK, Kwon SS, Suh EJ, Kim NH, Kim HK, Cho YK, et al. Evaluating the TaqMan Jra-genotyping method for rapidly predicting the presence of anti-Jra antibodies. *Ann Lab Med* 2024;44:418-25
 49. Choi SJ, Chung YN, Cho D, Kim S. Allo-antibodies to high-incidence antigen: review of cases and transfusion experiences in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2019;30:101-12
 50. Toshimitsu M, Nagaoka S, Kobori S, Takahashi Y, Murotsuki J. Successful management of the fetal severe anemia associated with Jra alloimmunization by intrauterine transfusion of Jr(a+) red blood cells. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019;2019:5174989
 51. Win N. Guidelines for red cell transfusion in urgent situations and when serological compatibility cannot be assured. <https://nhs.uk/clinical-guidance/nhs-blood-and-tissue-transfusion-guidelines-for-red-cell-transfusion-in-urgent-situations-and-when-serological-compatibility-cannot-be-assured.pdf> [Online] (last visited on 28 November 2024)
 52. Tani Y. Rare donor program in Japan. *Immunohematology* 2016;32:49-50
 53. Kurata N, Onishi Y, Kamei H, Hori T, Komagome M, Kato C, et al. Successful blood transfusion management of a living donor liver transplant recipient in the presence of anti-Jra: a case report. *Transplant Proc* 2017;49:1604-7
 54. International Society of Blood Transfusion. Rare Donor Program – USA survey 2022. <https://www.isbtweb.org/resource/rare-donor-program-usa-survey-2022.html> [Online] (last visited on 12 November 2024)