

症 例

抗 Gy^a 抗体に起因した新生児溶血性疾患の一例

木口 英子¹⁾ 堀内 俊夫²⁾ 高橋さと子³⁾
森本 敬三³⁾ 島田美津江³⁾

¹⁾大森赤十字病院病理

²⁾同 検査部

³⁾同 産婦人科

(平成 10 年 6 月 1 日受付)

(平成 10 年 12 月 1 日受理)

A CASE OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN IN AN INFANT BORN
TO AN ANTI-Gy^a-POSITIVE MOTHER

Hideko Kiguchi¹⁾, Toshio Horiuchi²⁾, Satoko Takahashi³⁾,
Keizo Morimoto³⁾ and Mitsue Shimada³⁾

¹⁾Department of Pathology,

²⁾Department of Laboratory Medicine,

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Omori Japanese Red Cross Hospital, Tokyo

Blood type without the Gregory (Gy^a) antigen, a high frequency antigen, is extremely rare. A woman showing Gy (a-) received anti-Gy^a antibody during pregnancy. Two infants born to the woman developed hemolytic disease. There has been no previous report of hemolytic disease in infants born to mothers with anti-Gy^a antibody. In the present case, the results of a positive direct antiglobulin test on cord blood cells differed from those reported previously. Furthermore, there have been no previous reports describing the IgG subclass in Gy (a-) subjects (IgG₁ and IgG₄ in the present case). During perinatal care of a pregnant woman with anti-Gy^a antibody, it is important to provide compatible blood; the present case suggests that transfusion management in these women should consider the possibility of hemolytic disease occurring in the newborn.

Key words : Gregory antigen, anti-Gy^a antibody, Hemolytic disease of the newborn

はじめに

“まれな血液型”とは、抗原の陽性頻度が集団内で1%以下のものや、あるいは陽性頻度が99%以上である高頻度抗原の欠如型を言う。“まれな血液型”の人が輸血や妊娠などで高頻度抗原に対する抗体を有した場合には、その同定を含め、臨床的な対応が重要となる。

1966年 Swanson ら¹⁾は、高頻度抗原である Gregory (Gy^a) 抗原を欠く例 Gy (a-) で、抗 Gy^a 抗体を有する経産婦について、初めて報告を行っ

た。その後今日までに、Gy (a-) についての報告は、国内外を含めても非常に少なく、“まれな血液型”であるとともに、その臨床的意義が未だ明確にされていない。これまでの報告では、Gy (a-) の妊婦が抗 Gy^a 抗体を保有しても児に溶血性疾患 (HDN) は発現しないとされている。しかし、今回 Gy (a-) の女性が、1 回目の妊娠で流産した際に抗 Gy^a 抗体を産生したとみられ、その後 2, 3 回目の妊娠で出生した第 1 子ならびに第 2 子に溶血性黄疸がみられ、従来の報告とは異なる症例を経

Table 1 Screening tests on serum from the mother

Methods	Saline	Bromelin	Ficin	Albumin	Alb-IAT	LISS-IAT	Ficin-IAT
Panel of red cells							
Selectogen I	—	+ ^w	NT	+ ^w	##	NT	NT
Selectogen II	—	+ ^w	NT	+ ^w	##	NT	NT
Diego	—	+ ^w	NT	+	##	NT	NT
Gy (a +) donor (Nisseki 337)	—	NT	+	—	NT	##	##
Auto (mother)	—	—	—	—	—	—	—

NT: Not tested, IAT: Indirect anti globulin test, +^w: weak agglutination, +: moderate agglutination, ##: strong agglutination

験した。この症例につき、血液型学的検討と家系調査を実施した成績について報告する。

症 例

1. 臨床経過

患者は32歳女性S.T,O型Rh(+). 鹿児島県与論島出身, 両親はまたいとこ結婚. 身長149 cm, 体重48 kg, 初経13歳, 月経28日型. 結婚は1989年5月, 29歳時. 夫はO型Rh(+). 初回の妊娠の確認は1989年9月. この時血液型検査と同時にを行った間接抗グロブリン試験は陰性であった. この後妊娠11週で流産した.

2回目の妊娠時の経過の詳細は不明であるが, 間接抗グロブリン試験は施行されないまま, 1991年3月に40週1日で3496gの男児を経膈分娩した(第1子). 第1子には出生後2日目より黄疸が出現し, 4日目には総ビリルビン値20 mg/dlとなり, 某大学病院に転院した. 光線療法のみで, 交換輸血は行わずに黄疸は改善した. この時母体に不規則抗体の存在が指摘されたが, 大学病院では抗体についての精査は行わず, 母子は退院となった.

1992年8月に3回目の妊娠の疑いで大森赤十字病院産婦人科を受診し, 妊娠8週と診断された. 第1子の黄疸に際し, 不規則抗体保有の可能性を大学病院で指摘されていたことをふまえ, 抗体スクリーニングを実施したところ陽性であり, 不規則抗体は抗Gy^a抗体と同定され, 患者血球はGy(a-)であった. 検査結果の詳細は次の項に示す. 1993年4月3日に39週1日で第2子(男児)を出産した. 分娩には問題なく, 出生時体重3,260 g,

アプガールスコア9→10点で発育良好であった. しかし, 第2子も生後2日目に総ビリルビン値13.4 mg/dlとなり, 光線療法を3日間行った. 児の全身状態は良好で, 黄疸は次第に消褪し, 総ビリルビン値は生後10日目10.2 mg/dl, 15日目7.4 mg/dl, 40日目2.5 mg/dl, 55日目1.0 mg/dlと推移し改善した.

2. 血清学的検査

1) スクリーニング検査

3回目の妊娠時(1992年8月)に当検査室ならびに大田赤十字血液センター(現東京都南赤十字血液センター)において抗体スクリーニングを施行した. パネルセルは, オース社 Selectogen (I, II, Diego) ならびにドナー由来 Gy(a+) 血球, 自己対照血球を使用した. 検査法の概略を以下に示す. 食塩水法は室温5分, Bromelin法およびFicin法は37°C, 15分間感作後, 1,000 rpm 1分間遠心し判定した. Albumin法は20%重合ウシアルブミンを2滴加え, 37°C30分間感作後, 1,000 rpm 1分間遠心し判定. 間接抗グロブリン法は, 20%重合ウシアルブミン, LISS溶液あるいはFicin溶液を2滴加え, 37°C30分間感作後, 自動血球洗浄器で3回洗浄後, 抗グロブリン血清を2滴加え, 1,000 rpm 1分間遠心し判定した. 食塩水法では陰性であるが, 酵素法やアルブミン法では弱い凝集反応がみられ, 間接抗グロブリン法では強い凝集反応が認められた(Table 1).

2) 不規則抗体の同定

患者血球と3例の抗Gy^a血清との凝集反応ならびに患者血清と3例のGy(a-)血球との凝集反

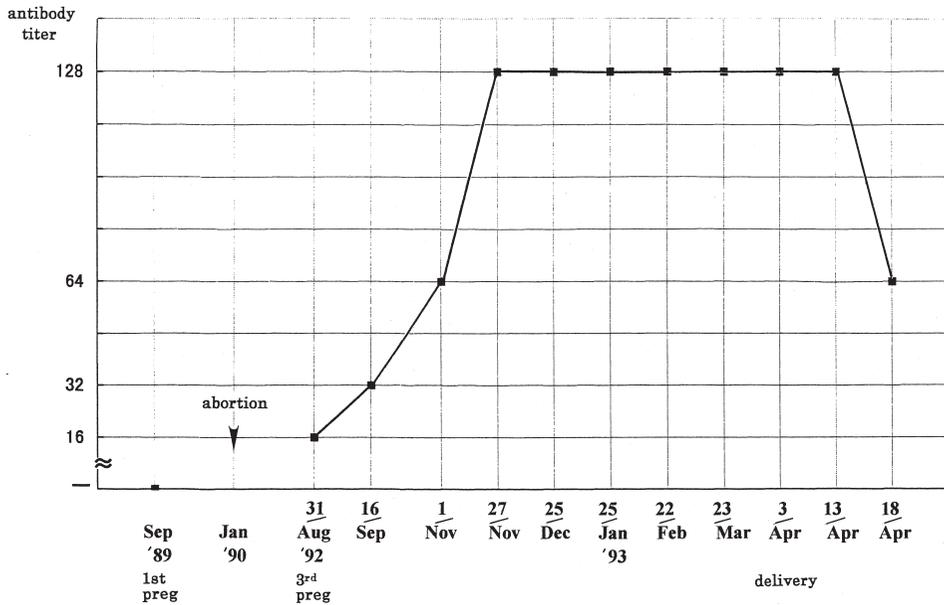


Fig. 1 Anti-Gy^a antibody titer in the mother's serum during the clinical course

Table 2 Serological examinations on cord and baby red cells by direct anti-globulin test

	AHG reagent					
	IgG	IgM	IgA	C 3c	C 3d	C 4
Cord red cells	+ ^w	—	—	—	—	—
Baby red cells	Anti Gy ^a antibodies					
	Mother	Control anti Gy ^a antibody				
	+ ^w	+ ^w				

応は間接抗グロブリン法で陰性であった。しかし、患者血清と Gy (a+) 血球および Hy (-) 血球とは間接抗グロブリン法で凝集反応が認められた。また、患者血球と抗 Hy 抗体との反応は陰性であった。以上により、患者血球は Gy (a-), 血清中の抗体は抗 Gy^a と同定された。なお抗 Gy^a 抗体の IgG サブクラスは IgG₁, IgG₄ との報告を受けた。

Fig. 1 に、妊婦の抗体価の推移を示した。初回妊娠時を含め、第 2 子出産までの臨床経過はすでに述べた通りである。1992 年 8 月の 3 回目の妊娠時に行った初回の不規則抗体スクリーニングにおける抗体価は 16 倍であったが、妊娠 3 ヶ月には 128 倍まで上昇し、以後出産まで 128 倍のまま推移し

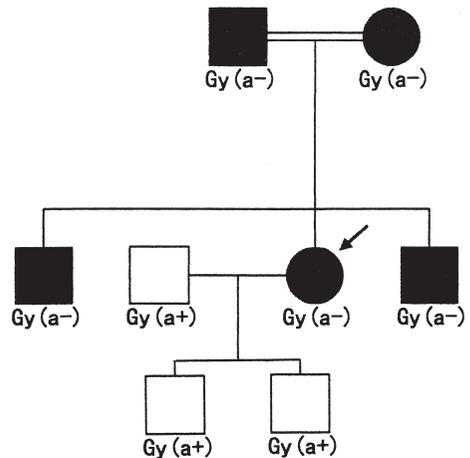


Fig. 2 Family background. Shaded symbols indicate Gy (a-) individuals

た。妊娠 4 ヶ月に行ったコントロールの成人血球で測定した抗体価は 128 倍、コントロールの臍帯血球での抗体価は 32 倍であった。出産後母親の抗 Gy^a 抗体価は 10 日目までは 128 倍であったが、15 日目には 64 倍に低下していた。

第 2 子出産に際して行った児の血清学的検査の結果を Table 2 に示した。臍帯血球の直接抗グロブリン試験は、IgG とは弱陽性を示したが、IgM,

Table 3 Previously reported Gy (a -) cases with anti-Gy^a antibody

Author	age	sex	Nationality Location	Stimulation	Hemolytic disease	Parent
Swanson ¹⁾	35	F	Czech	pregnancy, abortion (+)	5 children (-)	second cousin Gy (a +), Gy (a +)
Massaquoi ²⁾		F	Newfound.			
	37	F	Caucasian	pregnancy	5 children (-)	cousin Gy (a +), Gy (a +)
Moulds ³⁾		F	Czech	pregnancy	(-)	
		F	Czech	pregnancy or transfusion ?	(-)	
		F	England	pregnancy	(-)	
		F	England	pregnancy ?	(-)	
		F	Newfound.	pregnancy	(-)	
		F		pregnancy	(-)	
Clark ⁴⁾		F	Caucasian	pregnancy	2 children (-)	Gy (a +), Gy (a +)
Ellisor ⁴⁾	71	M	German	unknown		
Nagao ²⁾	36	F	Japanese Hiroshima	pregnancy, abortion (-)	2 children (-)	cousin Gy (a +), Gy (a +)
Mizoguchi ⁹⁾	36	F	Japanese Yamaguchi	pregnancy, abortion (-)	3 children (-)	cousin Father : Gy (a -)
Arichika ¹⁰⁾	78	F	Japanese	pregnancy	7 children	cousin
Narimatsu ⁸⁾	27	F	Japanese	pregnancy, abortion (-)	2 children (-)	cousin Father : Gy (a -) same as ⁹⁾ family
Ito ¹¹⁾		F	Japanese Yamaguchi	pregnancy	(-)	cousin
Tsuchida ¹²⁾	59	F	Japanese	pregnancy, stillbirth		

Newfound. ; Newfoundland

IgA ならびに補体系の抗グロブリン試薬とは陰性であった。また、酸解離法による解離液と Gy (a +) 血球との凝集反応は陰性であった。別に採取した児血球は母親の抗 Gy^a 血清ならびにコントロール抗 Gy^a 血清 (国内の donor 由来) と弱陽性を示した。臍帯血血清の抗 Gy^a 抗体価は 8 倍、生後 10 日目の児血清の抗体価は 2 倍に低下しており、この時の解離試験 (酸解離法) では、解離液と Gy (a +), Gy (a -) 血球との反応は共に陰性であった。

3. 家系調査

患者が Gy (a -) であり、この遺伝学的背景を知るため家系調査を行った。家系図を Fig. 2 に示す。両親はともに Gy (a -) であり、他の同胞 2 人は男子でいずれも Gy (a -) であるが、抗 Gy^a 抗体は検出されなかった。

考 察

Gy^a は高頻度抗原であり、永尾ら²⁾ の報告では、日本人の献血者血液約 1 万人の調査では Gy (a -) は認めておらず、また、Swanson, Moulds³⁾ の調査においても Gy (a -) の頻度はきわめて低いとされている。これら Gy (a -) の人が抗 Gy^a 抗体を保有する原因としては、Ellisor⁴⁾ の 1 例を除いては、いずれも輸血あるいは妊娠によることで一致しているが、この抗体が HDN に関係するか否かなどの臨床的意義は未だ不明な部分が多い。

今回経験した症例は初回妊娠に伴う流産が刺激となり抗 Gy^a 抗体を産生したと考えられ、この母親から出生した 2 児に、HDN が出現した。Table 3 に示すように、これまでの内外の報告では、妊婦が抗体を保有していても児に HDN の発症はみられていない。しかし、我々が今回経験した例では、

HDNを生じるような先天性赤血球異常症や二次性溶血性貧血などの原因疾患は認められず、母体の抗Gy^a抗体によってHDNが発症したとしか考えざるをえないものである。何故HDNを発症したかについては、不明な部分が多い。母体の抗体価の高低についてみると、HDNを生じなかったSwanson¹⁾成松ら⁸⁾の症例では、母体血の抗体価および臍帯血の抗体価はいずれも本症例より高値であるが、臍帯血球の直接抗グロブリン試験が陰性であった点に相違が見られる。抗体のIgGサブクラスはIgG₁, IgG₄だが、これまで報告されている症例でIgGサブクラスが検査されたのはEllisor⁴⁾の1例(男性例, IgG₁)のみであり、IgGサブクラスが溶血に関与するか否かの確証は得られていない。今後の症例においてはIgGサブクラスや補体との関連性などの検討も重要であると考えられる。

家系調査の結果、発端者の両親は共にGy(a-)である。これまでの報告のうち、家系調査がなされているものでは¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁻¹²⁾、両親ともGy(a+)とのヘテロ接合体であるか、いずれか一方がGy(a-)であった。Gy^aは伴性遺伝ではないとされており¹⁾⁶⁾、両親が劣性の遺伝子を異種接合体(ヘテロ)で有して、子供にGy(a-)が同種接合体(ホモ)として表現されることが多いと言われて⁹⁾。本症例の両親がまたいとこ結婚で、両者共にGy(a-)であるということは稀であり、Gy(a-)の地域的な特徴あるいは遺伝学的な面から興味を持たれる。

何れにしても、抗Gy^a抗体によりHDNが発症したと考えられる例は本報告が初めてである。光線療法により黄疸の軽減がみられたとはいえ、Gy(a-)妊婦の妊娠出産に際し、母体には出血に対する配慮、母体が抗Gy^a抗体を保有する場合には、出生した児へのHDNの可能性を考慮するなど、周産期管理が必要である。

まとめ

稀な血液型Gy(a-)の両親から生まれたGy(a-)の患者が、初回妊娠時の流産により抗Gy^a抗体を保有し、その後2回の出産で2児共に本抗体によつたと考えられるHDNを発症した例を報

告した。これまで、母体の適合血の確保が優先されていたGy(a-)であるが、母体が抗Gy^a抗体を保有する場合にはHDNを発現する可能性があり、今後はGy(a-)の妊婦については、児も含めた周産期における輸血学上の管理が必要と考えられる。

稿を終えるにあたり、Gy^aの判定にご協力いただいた大田赤十字血液センター(現東京都南赤十字血液センター)俵国芳先生ならびに中央血液センター検査課の皆様

文 献

- Swanson, J., Zweber, M. and Polesky, H.F.: A new public antigenic determinant Gy^a (Gregory). *Transfusion*, 7: 304-306, 1967.
- 永尾暢夫, 富田忠夫, 堀 勇二, 大久保康人, 山口英夫, Moulds, J.: 日本人に初めて見出した抗Gy^aを保有するGy(a-)・Hy(-)血液型の1例. *血液事業*, 6: 610-611, 1983.
- Moulds, J.J., Polesky, H.F., Reud, M. and Ellisor, S.S.: Observations on the Gy^a and Hy antigens and the antibodies that define them. *Transfusion*, 15: 270-274, 1975.
- Ellisor, S.S., Reid, M.E., Avoy, D.R., Toy, P.T.C.Y. and Mecoli, J.: Transient anti-Gy^a in an untransfused man. *Transfusion*, 22: 166-168, 1982.
- Massaquoi, J.M.: Two further examples of anti-Gy^a. *Transfusion*, 15: 150-151, 1975.
- Clark, M.J., Poole, J., Barnes, R.M., Miller, J.F. and Smith, D.S.: Study of the Gregory blood group in an English family. *Vox Sang.* 29: 301-305, 1975.
- 瀬尾たい子: 吸着解離試験. 検査と技術, 増刊号 25: 127-129, 1997.
- 成松昭夫, 平川 修, 瀬尾たい子, 溝口 剛: Gregory(a-)妊婦の1例. *日輸血会誌*, 30: 471-473, 1984.
- 溝口 剛, 村岡智子, 小浦博道, 五反田照三, 鼻清治: 稀な血液型Gy(a-)が親子2代に発現した一家系. 佐世保市立総合病院医学業績集, 10: 75-78, 1983.
- 有近智津代, 河瀬正晴, 木村都, 岩本澄清, 山梨暢子, 中谷ふみよ, 福岡彰宏, 西本康代, 望月憲雄, 瀬尾たい子, 大久保康人, 山口英夫: まれな血液型Gy(a-)・Hy(-)の1例. *血液事業*, 7: 369-370, 1984.
- 伊藤圭一, 田中秀則, 藤村邦子, 松尾美千栄, 荒木美世子, 水津恵子, 吉山里美, 山根洋子, 瀬尾たい子: 分娩血から得た抗体を用いて新たに献血者に見いだしたGy(a-)の1例. *血液事業*, 8: 199-201, 1985.

12) 土田秀明, 尾崎悦子, 高橋裕子, 渡邊智子, 鏡
寿子, 岡崎祐太郎, 菊池正輝, 遠藤信義, 永尾暢
夫, 瀬尾たい子, 大久保康人, 山口英夫, 高橋俊

二: 抗 Gy^a を保有した患者の, 開心術において自
家血及び解凍赤血球を使用した症例. 血液事業,
11: 181—182, 1988.
