

原 著

抗 HPA 4b (Yuk^a) 抗体保有妊婦からの新生児血小板 減少症発症についての予視的スタディ

竹内千華子¹⁾ 大戸 齊¹⁾ 山口 富子¹⁾ 遠山ゆり子¹⁾
山口 脩¹⁾ 森田 庄治²⁾ 榎本 隆行²⁾ 半戸 啓一²⁾
石島あや子²⁾ 今村 真哉³⁾ 藤森 敬也³⁾ 菅藤 満³⁾
高崎 克哲³⁾ 大杉 和雄³⁾ 吉松 宣弘³⁾ 佐藤 英二³⁾
根元 公夫³⁾ 金 彰午³⁾ 吉田 孝雄³⁾ 吾妻 達郎³⁾
佐藤 章³⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部付属病院輸血・移植免疫部

²⁾埼玉県赤十字血液センター

³⁾共同研究グループ

(平成 12 年 2 月 21 日受付)

(平成 12 年 7 月 12 日受領)

PROSPECTIVE STUDY ON THE DEVELOPMENT OF ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN NEONATES BORN TO MOTHERS WITH ANTI-HPA-4B

Chikako Takeuchi¹⁾, Hitoshi Ohto¹⁾, Tomiko Yamaguchi¹⁾, Yuriko Tohyama¹⁾,
Osamu Yamaguchi¹⁾, Shoji Morita²⁾, Takayuki Enomoto²⁾, Keiichi Hando²⁾,
Ayako Ishijima²⁾, Shinya Imamura³⁾, Keiya Fujimori³⁾, Mitsuru Sugafuji³⁾,
Katsunori Takasaki³⁾, Kazuo Ohsugi³⁾, Nobuhiro Yosimatu³⁾, Eiji Sato³⁾,
Kimio Nemoto³⁾, Shogo Kin³⁾, Takao Yosida³⁾,
Tatsuro Azuma³⁾ and Akira Sato³⁾

¹⁾Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University

²⁾Japanese Red Cross Saitama Blood Centers

³⁾Collaborative Study Group

Among the 21,354 pregnant women studied, anti-HPA-4b was detected in 39 (0.18%) and 6 neonates developed neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT; platelet count $< 15 \times 10^4/\mu l$). Platelet count at delivery was significantly different between neonates compatible ($27.0 \times 10^4/\mu l$) and incompatible ($15.3 \times 10^4/\mu l$, $p < 0.05$) with maternal anti-HPA-4b. However, no significant difference between maternal anti-HPA-4b titer and the platelet count of incompatible neonates was observed. High titer (> 64) of anti-HPA-4b, however, was associated with a higher risk of NAIT. In addition, normalization of platelet count ($> 15 \times 10^4/\mu l$) was delayed in babies from mothers with high antibody titer (> 64) compared with babies from women with low antibody titer (< 64).

Key words : HPA-4b, neonatal alloimmune thrombocytopenia, pregnancy, alloimmune, newborn

はじめに

同種免疫性新生児血小板減少症 (neonatal allo-immune thrombocytopenia: NAIT) は、血小板抗原の母児間不適合により産生された抗血小板反応性抗体が児に移行し、児の血小板が破壊されることにより発生する。重篤な場合、脳内出血や水頭症を合併し、時には死亡することもある。欧米では血小板抗原 (human platelet antigen) HPA 1a の母児間不適合¹⁾が主な原因であるが、本邦では HPA 4b 抗原不適合による NAIT 発症例^{2)~4)}が最も多く臨床上重要である。そこで、抗 HPA 4b 抗体保有妊婦における NAIT 発症についてプロスペクティブに検討した。

対象および方法

1990年5月から1999年4月までに福島県内12産科病医院を受診した妊婦のべ21,354名に対して、混合受身凝集法 (mixed passive haemagglutination: MPHA⁵⁾)により抗 HPA 抗体スクリーニングを行った。抗 HPA 4b 抗体陽性者は、クロロキン処理自家製パネル (C (+), HPA 4 (a+b+)) を用い MPHA 法により抗体価を測定した。母児の血小板型タイピングは、polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP 法⁶⁾)により行った。また、児の出生時 (臍帯血) と生後3日目の血小板数を測定した。

統計学的処理

妊娠回数と妊婦の抗 HPA 4b 抗体価の関係はカイ 2 乗検定を用いて行った。HPA 4b 適合児と不適合児間平均血小板数の比較、抗体価別 (64, >64) HPA 4b 不適合児の平均血小板数の比較には、Student の t 検定 (two-tailed t 検定) を用いた。

また、それぞれの群における血小板数 $15 \times 10^4/uI$ 以下の児の比較は、カイ 2 乗検定 (Yate's の補正) により行った。

結 果

1) 抗 HPA 4b 抗体陽性率

妊婦 21,354 例中 39 例 (0.18%, 95% 信頼区間 0.13% ~ 0.24%) に抗 HPA 4b 抗体を認めた。抗体陽性であった 39 例のうち 4 例は調査期間中に 2 回妊娠していた。39 例中 36 例は輸血歴がなく、3 例は不明であった。妊娠歴については、初回妊娠 4 例、2 回目 11 例、3 回目 12 例、4 回以上 9 例であり 3 例は不明であった。なお、初妊婦の 4 例はすべて輸血歴はなかった。

2) 抗体価

分娩前の検体が得られた妊婦 32 例の抗体価は 1 倍 ~ 1,600 倍であった。抗体価を妊娠回数別にわけると、初妊婦では 1 倍が 2 例であったのに対し、4 回以上妊娠した妊婦では 8 倍 1 例、32 倍 2 例、64 倍 3 例、128 倍以上 3 例と妊娠回数が多い妊婦ほど抗体価の高い抗体を保有する傾向がみられた (Table 1)。

しかし、調査期間中に 2 回妊娠した 4 例中 3 例の抗 HPA 4b 抗体価は、1 回目より 2 回目のほうが低かった (Table 2)。これは、症例 3, 4 では母児の血小板型が一致しており、胎児抗原による刺激がなかったため抗体価が減弱したものと考えられた。症例 1, 2 については、最初に抗体が検出された際に児の血小板型タイピングを行っていないため不明である。抗 HPA 4b 抗体陽性であった 39 例のうち分娩後の抗体価も調べた 23 例は、分娩前と同等または 1 ~ 2 管差程度であり、急激な抗体価

Table 1 Relationship between the frequency of pregnancy and antibody titer

	× 1	× 2	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128 or greater	total
Pregnancy									
1 st	2	0	0	0	0	0	0	0	2
2 nd	0	1	1	2	2	1	0	4	11
3 rd	0	0	2	2	1	2	1	2	10
4 th or more	0	0	0	1	0	2	3	3	9
total	2	1	3	5	3	5	4	9	32

Table 2 Anti-HPA-4b titer in 4 women at second pregnancy during the study period

	1st time			2nd time		
	titer	pregnancy	HPA-4 antigen of the infant	titer	pregnancy	HPA-4 antigen of the infant
Case 1	× 128	3 rd	NT	× 64	4 th	a/a
Case 2	NT	1 st	NT	× 32	2 nd	a/b
Case 3	× 16	2 nd	a/a	× 8	3 rd	a/a
Case 4	× 8	2 nd	a/a	× 4	3 rd	a/a

NT : not tested

の変動はみられなかった。

3) 血小板型適合児と不適合児における血小板数の比較

適合児(HPA 4a/a)と不適合児(HPA 4a/b)の2群間で,血小板数を比較すると,出生時(臍帯血)では適合児 $27.0 \pm 6.9 \times 10^4/uI$ (平均 ± 標準偏差)に対して,不適合児では $15.3 \pm 12.0 \times 10^4/uI$ と有意に減少していた($p < 0.01$) (Table 3)。また,血小板数が $15 \times 10^4/uI$ 以下であった児の割合も適合児 5.9% に対して,不適合児では 66.7% と高値であった($p < 0.01$)。一方,3日目では2群間において有意差はなかった。なお,適合児で血小板数が $15 \times 10^4/uI$ 以下であった1例は,羊水が混濁しており感染症が疑われた症例であった。

4) 妊婦の抗体価と HPA 4b 不適合児の血小板数

HPA 4b 不適合群を抗体価 64 倍で分けて同様に血小板数と $15 \times 10^4/uI$ 以下の割合を比較したが,両者に有意差はみられなかった (Table 4)。しかし,64 倍をこえると血小板数の回復が遅く,3日後でも4例中2例は $15 \times 10^4/uI$ 以下のままであった(分娩前抗体価:512倍,128倍)。また,出生時の血小板数は $38.0 \times 10^4/uI$ と正常値であったが,3日目 $14.0 \times 10^4/uI$,7日目 $8.5 \times 10^4/uI$ と減少する症例を認めた(抗体価320倍)。

5) NAIT の発生

抗 HPA 4b 抗体陽性妊婦より出生した新生児 38 例のうち血小板数 $15 \times 10^4/uI$ 未満の NAIT を発症したのは6例であった。このうち2例は出血傾向を伴った新生児血小板減少性紫斑病 (neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura :

Table 3 Platelet counts of newborns born to mothers with anti-HPA-4b

	n	mean platelet count $\times 10^4 / \mu I$	platelet count $< 15 \times 10^4 / \mu I$
At birth			
Compatible	17	27.0 ± 6.9	1(5.9%)
Incompatible	9	$15.3 \pm 12.0^*$	6(66.7%)*
At day 3			
Compatible	9	25.3 ± 9.3	1(11.1%)
Incompatible	7	$18.4 \pm 8.3^{**}$	3(42.9%)**

compatible : HPA-4(a + b -)

incompatible : HPA-4(a + b +) * $p < 0.01$ **not significant

Table 4 Platelet counts of newborns incompatible with maternal HPA - 4 in terms of antibody titer

Titer of maternal anti-HPA-4b	n	mean platelet count $\times 10^4 / \mu I$	platelet count $< 15 \times 10^4 / \mu I$
At birth			
Antibody titer × 64	5	14.8 ± 11.0	3(60.0%)
Antibody titer > × 64	4	$15.8 \pm 14.9^*$	3(75.0%)*
At day 3			
Antibody titer × 64	3	24.3 ± 6.7	0(0.0%)
Antibody titer > × 64	4	$15.3 \pm 8.9^*$	3(75.0%)*

*not significant

NAITP) まで進展した。1例は,母体分娩前抗体価512倍で,出生時血小板数 $6.9 \times 10^4/uI$,生後12時間ごろより頭部以外の全身に点状出血を認めしたが,3日目 $10.0 \times 10^4/uI$,6日目には $26.3 \times 10^4/uI$ と正常域に回復した。他の1例は,分娩前抗体価8倍,出生時血小板数 $4.9 \times 10^4/uI$ で,生後14時間ごろから両大腿部に出血斑が見られた。しかし,3日後には $19.5 \times 10^4/uI$ と回復した。

考 察

抗 HPA 4b (Yuk^a) 抗体による NAITP は柴田ら²⁾によって初めて報告され、アジア人では母児間不適合の原因として特に重要な HPA 抗原である。今回の調査での抗 HPA 4b 抗体陽性率は 0.18% であり、森田ら (0.12%)³⁾、永尾ら (0.19%)⁴⁾ が報告した頻度とほぼ同じであった。また、妊娠回数が多い妊婦ほど抗体価の高い抗体を保有する傾向がみられたが、これは、妊娠により抗原による感作の機会がふえるためと思われる。しかし、NAIT は第 1 子から罹患することもあり初回妊娠であっても注意が必要である。

欧米では NAIT は 1,000~2,000 新生児に 1 例の割合で発症するとされており、そのうち大部分は抗 HPA 1a 抗体によるもので、脳内出血や穿孔脳症などの重症例が多い¹⁾。しかし、日本人ではほぼ全てが HPA 1(a+b-) であるため妊娠や輸血で不適合となる確率は極めて低く、HPA 1 抗原不適合の臨床的意義は低い。

一方、日本人の HPA 4b の抗原頻度は 1.7%⁹⁾ と、白人の抗原頻度 (0.1% 以下) と比べて高く HPA 4b 不適合による NAIT の報告が多いが HPA 1a のような重症例は少ない²⁾⁻⁴⁾。また、日本人妊婦では HPA 5b 抗体が頻繁に検出される⁷⁾¹⁰⁾ が、実際に NAIT を発症するのはまれである。

妊婦の HPA 抗体産生機序については、妊娠中に胎児の血液が母体に移行すること (feto-maternal transfusion) により感作される¹⁰⁾、Integrin family である糖蛋白 IIb/IIIa は血管内皮にも表現されているため、胎盤が形成されていく過程で母体が感作される⁹⁾などと考えられている。しかし、初回妊娠で抗体価 1 倍であった 2 例の児は HPA 4(a+b-) であったことから自然抗体の可能性も否定できない。

今回の調査では、抗体価が 64 倍をこえた症例で血小板数の回復が遅く NAIT 発症の危険率が高くなる傾向がみられた。また、高力価の場合は出生時の血小板数が正常であってもその後減少することもあるため、出生時だけではなく出生後の児の状態にも注意を払う必要がある。なお、抗体価

8 倍でありながら NAITP を発症した症例を認めたと、経過観察により 3 日後には血小板数が正常域に回復したことから、抗 HPA 4b 抗体が低力価の場合は重篤な NAIT (NAITP) を発症する可能性は低いと思われた。

まとめ

妊婦 21,354 名中 39 名 (0.18%) が抗 HPA 4b 抗体陽性であり、このうち NAIT は 6 例で紫斑を合併するまで進展したのは 2 例あった。HPA 4b 不適合児では適合児と比較し、出生時血小板数が有意に減少していた。抗体価別に比較した不適合児血小板数は、統計学的に差はなかった。しかし、抗体価 64 倍をこえると血小板数の回復が遅くなる傾向を示した。

文 献

- 1) Mueller-Eckhardt, C., Kiefel, V., Grubert, A., et al. : 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*, 333 : 363-366, 1989.
- 2) Shibata, Y., Matsuda, I., Miyaji, T. and Ichikawa, Y. : Yuk^a, a new platelet antigen involved in two cases of neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang*, 50 : 177-180, 1986.
- 3) 永尾暢夫, 谷上純子, 上田三紀子, 他 : 抗 HPA 4b 抗体による新生児血小板減少症の 2 例. *日輸血会誌*, 38 : 568-572, 1992.
- 4) 羽田敦子, 田端泰之, 服部春生, 他 : HPA 4b 不適合による同種免疫性新生児血小板減少性紫斑病の双生児を含む 3 例. *新生児会誌*, 28 : 337-341, 1992.
- 5) Shibata, Y., Juji, T., Nishizawa, Y., et al. : Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. *Vox Sang* 41 : 25-31, 1981.
- 6) Ohto, H., Kato, K., Tohyama, Y., et al. : Prenatal determination of human platelet antigen type 4 by DNA amplification of amniotic fluid cells. *Transfusion Science*, 18 : 85-89, 1997.
- 7) 森田庄治, 愛敬千絵, 石島あや子, 他 : 経産婦献血者 8 万人からスクリーニングされた抗血小板同種抗体について. *日輸血会誌*, 37 : 40-43, 1991.
- 8) 永尾暢夫, 谷上純子, 大久保康人, 他 : 血小板抗体の生体内における持続期間および血小板抗原の頻度と免疫の機会. *日輸血会誌*, 38 : 435-440, 1992.
- 9) 大戸 齊 : 血小板型不適合新生児血小板減少症. *日本臨床*, 55 : 2310-2314, 1997.
- 10) 永尾暢夫, 谷上純子, 富田信子, 他 : HPA 抗体による新生児血小板減少症例と妊婦における HPA 抗体の出現頻度. *日輸血会誌*, 44 : 317-321, 1998.