

総 説

新生児溶血性疾患の病態と治療

船戸 正久

淀川キリスト教病院小児科

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN

Masahisa Funato

Yodogawa Christian Hospital Awaji 2-chome 9-26, Higashi
Yodogawa-ku, Osaka City, Osaka, 533-0032

Key words : Hemolytic disease of the newborn, Blood type incompatibility, Exchange transfusion, Gamma-globulin therapy, Protoporphyrin therapy

I. はじめに

新生児溶血性疾患は、Rh 式など血液型不適合のため貧血と黄疸を主訴する病態である。その病態から過去には胎児赤芽球症 (Erythroblastosis fetalis) と呼ばれていた。重症型の場合、流産や胎児水腫のため胎内で死亡する。また過去には多くの新生児が核黄疸のため死亡したり、後遺症を残した。そのため新生児医療にとってその克服は最大の問題であった。しかし 1948 年, Diamond による臍帯静脈を使用した交換輸血法の開発と普及により、多くの新生児溶血性疾患が後遺症なく助かるようになった。同時に母体への抗ガンマグロブリン抗体の予防投与の普及により特に Rh 不適合を原因とする新生児溶血性疾患そのものが減少した。今回その病態について解説すると同時に、自動交換輸血法の紹介、さらに交換輸血を回避させる新しい治療法の流れについて述べる。

II. 新生児溶血性疾患の病態

1. 病態の解明の歴史

1609 年、溶血性疾患の双児例が、フランスの助産婦により世界で最初に報告された。それ以後 1932 年には、Diamond らが胎児水腫、黄疸、貧血および赤芽球症の関係を記載し、彼らにより胎児赤芽球症 (Erythroblastosis fetalis) と名づけられた。1940 年 Landsteiner & Weiner により Rh 血液型が発見され、後に Levine がその原因を Rh 不適

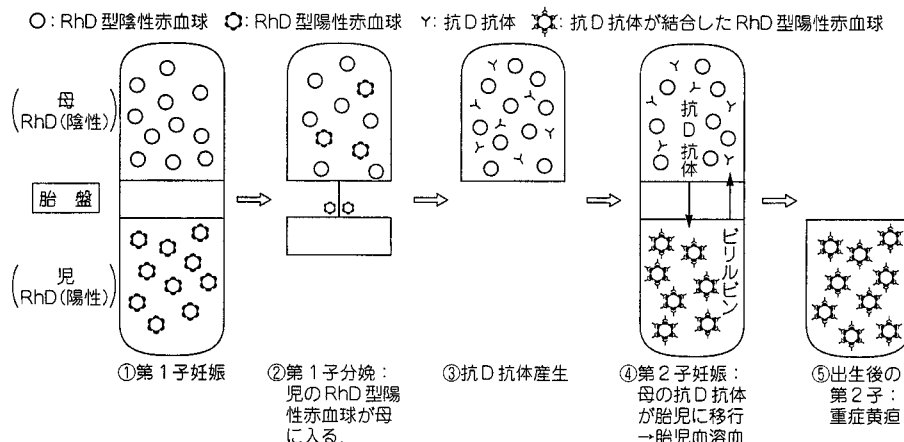
合によるものであることを報告した。1953 年 Chow はその機序をさらに解明し、経胎盤出血により Rh 陽性の胎児赤血球が Rh 陰性の母体循環に混入する結果であることを発見した¹⁾。

図 1 に、Rh 不適合妊娠における新生児溶血性疾患の発症機序を示した²⁾。第 1 子分娩後、RhD 型陰性母体に混入した児の RhD 陽性赤血球に対して、母体内で抗 D 抗体が産生される。第 2 子妊娠の際、抗 D 抗体 (IgG) が胎盤を通過し児に移行する。そのために胎児の RhD 型陽性赤血球と抗原抗体反応を起こし、溶血を発症するのがその本体である。

2. 罹患率

同種免疫 (Rh isoimmunization) は、不適合輸血や経胎盤出血によっても起こるが、とくに経胎盤出血は、胎盤剥離の際に起こりやすい。しかし妊娠中に胎盤から胎児赤血球が母体循環に漏れることによって起こることもある。経胎盤出血の頻度は、妊娠初期 3%、中期 12%、後期 45%、分娩直後 64% といわれている³⁾。妊娠回数との関係は、回数が多くなれば罹患率も高くなり、白川のデータによると初回 1.7%、2 回 3.0%、3 回 6.3%、4 回 16.5%、5 回 26.3% と報告されている²⁾。

表 1 には新生児溶血性疾患の原因別内訳を示した⁴⁾。血液型不適合では、ABO 型不適合、Rh 型不適合、その他の型不適合の順である。

図1 RhD 型不適合妊娠における新生児溶血性疾患の発症機序 (浮田昌彦, 1994)²⁾表1 新生児溶血性疾患の原因別内訳 (宮崎澄雄ら, 1995)⁴⁾

原 因	1986～90年(98施設)		1978～82年(72施設)	
	症例数	比率(%)	症例数	比率(%)
1. ABO 血液型不適合	523	65.3	585	66.9
2. Rh 血液型不適合				
D	109	13.6	130	14.9
E	67	8.4	66	7.5
c	16	2.0	10	1.1
その他	7	0.9	4	0.5
3. その他の型不適合	6	0.8	4	0.5
4. 遺伝性球形赤血球症	34	4.2	22	2.5
5. 赤血球酵素異常症	5	0.6	2	0.2
6. 異常色素症	4	0.5	1	0.1
7. その他	4	0.5	7	0.8
8. 原因不明	26	3.2	44	5.0
合 計	801	100.0	875	100.0

一般的に IgG には IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ の 4 つのサブクラスがあり, すべて胎盤を通過するが, IgG₂ と IgG₄ は赤血球に結合しても溶血を引き起こさない。IgG₃ は IgG₁ よりも溶血を引き起こす力が強い⁵⁾。

3. 診断検査

1) Rh 血液型不適合

母親が Rh 型陰性, 児が Rh 陽性の場合で, 貧血や黄疸など溶血所見がある場合まず疑う。Rh 血液型には, C, c, D, E, e の 5 つの抗原(subtype)があるが, その中で D 抗原が最も免疫原性が強く

重症度も高い。通常 D, E, c の順に不適合が多い。児の血液中に抗 D 抗体で感作された赤血球(感作赤血球)の存在を証明する直接クームス試験, 赤血球と結合しない遊離した抗 D 抗体(感作抗体)の存在を証明する間接クームス試験が共に陽性になる。

2) ABO 血液型不適合

一方 ABO 不適合は頻度として多いが, 通常 Rh 型不適合よりも軽度である。その理由として胎児型赤血球は成人型赤血球に比して AB 型の特異抗原性の表現が弱いこと, 感作赤血球を破壊する細

網内皮系のマクロファージのFc受容体の結合力がIgGのサブクラスで異なることが指摘されている。特にABO型不適合では溶血が起りにくいIgG₂抗体が多いからといわれる¹⁾。

ABO不適合の診断基準(厚生省特発性造血障害調査研究班, 1992年)として, (1) 早発黄疸(間接型ビリルビン血症), (2) 母児間のABO型不適合の組合せ, (3) 母親血清のIgG抗Aまたは抗B抗体価512倍以上の3条件に加え, (4) 同型成人赤血球(ABO型)による間接抗グロブリン試験陽性, (5) 児の抗体解離試験陽性または(6) 児の血清中抗体価8倍以上を挙げている⁶⁾。

なおABO血液型の母児間不適合妊娠発症率は, OA: 8.5%, OB: 5.2%, A-AB: 3.9%, B-AB: 3.4%, A-B: 2.6%, B-A: 2.6%位である⁶⁾。

3) その他の血液型不適合

妊婦の不規則抗体をスクリーニングすると, 約2.5%に抗体を検出するが, その多くは低温で反応するIgM型抗体である。37°Cで反応するIgG型抗体は約15%であり, 輸血や妊娠などにより産生される。IgG型抗体の内約80%はRh subtypeであり, 不規則抗体では抗E抗体が最も多い。他には抗Fy^a, 抗Di^a, 抗Di^b, 抗Jk^a, 抗Jk^b, 抗Jr^a抗体などがある。抗P抗体が存在する場合, 約60%が妊娠初期の流産の原因となる⁷⁾。

4) 血清ビリルビン値とその他の検査

臍帯血ビリルビン値が約3~7mg/dl以上, 生後24時間の血清ビリルビン値が約10~12mg/dl以上, その上昇率が約0.5mg/dl/hrを越える場合, 重症溶血状態が存在し交換輸血など緊急処置が必要となる。その場合臍帯ヘモグロビン値は通常13~15g/dl未満となり, 網状赤血球の著明な上昇(>6%)が認められる。

Total bilirubin (TB) 以外の検査として, unbound bilirubin (UB) 値, bilirubin/albumin 比, bilirubin 結合能, さらに直接急性ビリルビン脳症の指標となる聴性脳幹反応 (ABR), 磁気共鳴像 (MRI), 磁気共鳴スペクトラム (MRS) などが研究されている⁸⁾。我々は, ABR との研究から TB 値よりも UB 値がより良い急性ビリルビン脳症の指標になり, 特に UB 値が1μg/dlを越える場合

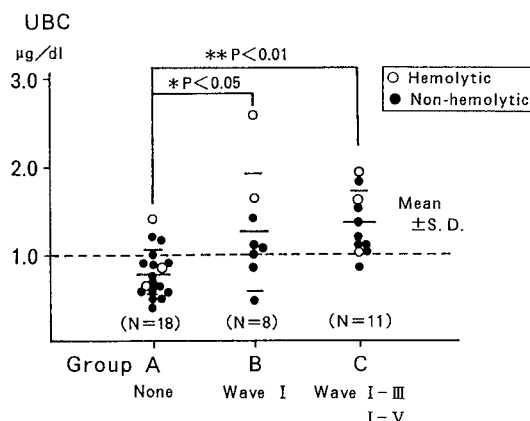


図2 Unbound bilirubin 濃度 (UBC) と聴性脳幹反応 (ABR) の異常 (Funato M, et al, 1994)⁹⁾

ABR の異常が有意に増加することを報告した (図2)⁹⁾。また溶血の他の指標として, ヘムのビリルビンへの代謝過程で発生するCOを反映する carboxyhemoglobin (COHb), end-tidal carbon monoxide (ETCO) が溶血の早期スクリーニングとして応用研究されている。特にCOHbが1.4%を越える場合, ETCOが2.0ppmを越える場合要注意である⁸⁾。

III. 新生児溶血性疾患の治療

1. 新生児溶血性疾患の治療計画

表2に, Peterecにより提案された新生児溶血性疾患の新しい治療計画を示す⁸⁾。溶血の程度を軽度, 中度, 重度に分類し, 光線療法や交換輸血以外に, 最近試験的に応用されている血清ビリルビンの上昇を抑制するプロトポルフィリン療法, ガンマグロブリン療法, 貧血を予防するエリスロポエチン療法などが提案されている。ここでは我々の施設で行っている自動交換輸血の方法や最近のアプローチについて解説する。

2. 交換輸血

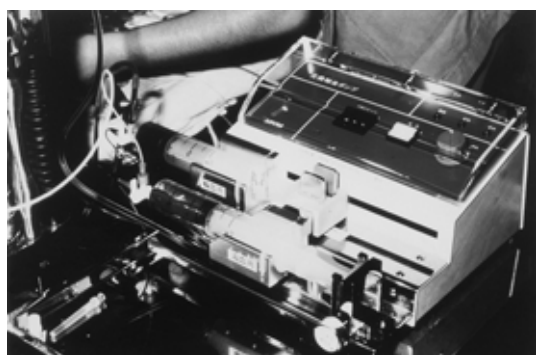
1) 交換輸血の歴史と目的

新生児の交換輸血は, 1925年Hartが家族性重症黄疸(溶血性疾患)に対して大泉門経由の矢状静脈洞を使って施行したのが最初の報告である。それ以後Wallerstein法(1946年), Diamond法(1947年), Wiener法(1947年), Pinkus法(1948

表2 新生児溶血性疾患の治療計画(Peterec SM, 1995)⁸⁾

溶 血	軽 度	中 度	重 度
定義：前回の児	交換輸血(-)	交換輸血(+) または核黄疸	死亡または死亡前状態
母体 Rh 抗体	< 1 : 64	> 1 : 64	> 1 : 64
臨床状態	正常	中度疾病状態	水腫
臍帯 Hb(g/dL)	> 14	12 ~ 14	< 12
臍帯 BR(mg/dL)	< 4	4 ~ 5	> 5
光線療法	基準を越える場合	BR 上昇速度 > 0.5 mg/dL/hr	即時, 両面
交換輸血			
早期	非適応	考 慮	適 応
後 期	基準を越える場合	基準を越える場合	基準の 2 ~ 4 mg/dL 下の値
プロトポルフィリン	試験的	試験的	試験的
ガンマグロブリン	非適応	考 慮	考 慮
フェノバルビタール	非適応	非適応	考 慮
エリスロポエチン	非適応	試験的	試験的

BR：ビリルビン。

写真1 自動交換輸血の実際
手術中に交換輸血を施行している風景

年) など多くの交換輸血法が開発された。これらの内臍帯静脈を使用したダイヤモンド (Diamond) 法の世界的な普及により、多くの重症黄疸が治療され後遺症なく救命できるようになった¹⁰⁾。さらに最近では Goldman ら (1983 年)¹¹⁾ や、著者ら (1984 年)¹²⁾ が開発した輸注ポンプを改造した自動交換輸血器を利用し、末梢動静脈ルートから輸血瀉血を同時に行う自動法が施行されるようになった (写真1)。この方法の開発により超低出生体重児に対しても、より安全に交換輸血ができるようになった。

交換輸血の目的は、(1) ビリルビンの除去、(2)

感作赤血球および抗体の除去、(3) 非感作赤血球の補充、(4) その他の溶血毒性副産物の除去などである。

2) 交換輸血の手技

図3に、その実際の施行手順および必要器具を示した¹³⁾。なおこの方法は、ダイヤモンド法に比較して、NICUの保育器内でいつの時期でも施行可能で、末梢動静脈を使う two-site 法で全く同時に輸血瀉血を行うために、血圧も安定し交換率も非常に良い等様々な利点がある。

3) 交換量と交換速度、使用血液

交換量は循環血液量の2倍 (double volume exchange) で、通常約 160~180ml/kg である。交換速度は、自動法では、出生体重にかかわらず 100~200ml/kg/hr で約1~2時間かけて施行する。使用血液は、RhD 不適合で児と ABO 型同型、Rh 型陰性血液を使用する。胎児水腫で、胎内輸血または生後すぐに交換輸血が必要な場合、O 型 Rh 型陰性の赤血球濃厚液または全血液を使用する (前もって母親との交差試験が必要)。ABO 型不適合の場合は、O 型赤血球と AB 型血漿の合成血または O 型血液を使用する。

4) 交換輸血の合併症

合併症として、血管系 (空気または血栓栓塞症、大腸の出血性梗塞、壊死性腸炎)、心臓系 (不整脈、

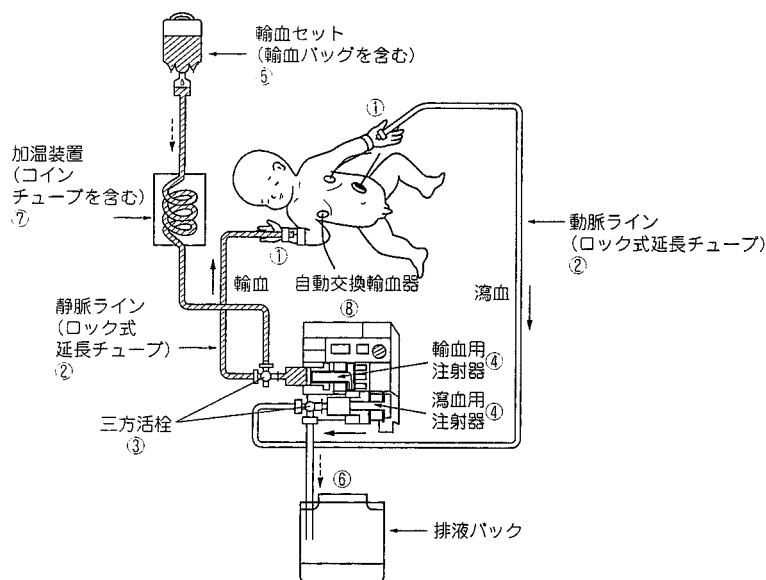


図3 自動交換輸血の施行手順および必要器具（船戸正久ら，1994）¹³⁾

この方法に必要な器具は、①末梢動・静脈確保のための24Gサーフロー留置針または24Gアンジオカセ2本、②接続のためのロック式延長チューブ2～4本、③三方活栓2個、④輸血・瀉血用注射器（50ml用）、⑤輸血セット、⑥排液バッグおよび（排液用）延長チューブ、⑦加温装置、⑧自動交換輸血器（アトム製）である。

心停止、過剰血液負荷）、代謝系（高Na血症、高K血症、低Ca血症、アシドーシス、低血糖）、凝固系（血小板減少症、ヘパリン大量負荷による出血）、感染症（敗血症、梅毒、HBV、HCV、CMV、HTLV-1、HIV感染）、その他（GVHD、溶血、低体温、血管および臓器穿孔）などがある。最近は交換輸血手技の改良やスクリーニング技術の改善に伴い、このような合併症は大幅に減少した。基本的に血液の使用の際、各種ウイルス抗体スクリーニングを終えた日赤血（できれば採血後5日以内）を使用する。児との交差適合血を使用し、白血球除去フィルターを通す。特にGVHDの予防のため放射線照射の前処置を行う。最近はより安全な血液使用の目的のため、特別な場合を除き必ずしも全血新鮮血にこだわらない傾向にある。

5) 交換輸血の変遷

当院では1957年に、Rh不適合を原因とする新生児溶血性疾患に対して、初めてダイヤモンド法による交換輸血が導入された。それ以後1977年には1,000例を突破し、1997年には1,500例を越え

た。しかしこの間、周産期医療の著しい進歩により、臨床上問題となる重症な新生児溶血性疾患や交換輸血の対象、適応、方法などにも大きな変化が起こった¹⁴⁾。交換輸血症例は、1974年の68例（全入院数の14.0%）から1995年の9例（全入院数の3.2%）まで激減した。それに伴い起こった第1の変化は、交換輸血の対象の変化であり、正常体重児よりも低出生体重児、特に極低出生体重児の率が増加した（極低出生体重児；1974年：0/68, 0%, 1995年：6/9, 66.7%）。第2の変化は、交換輸血の適応の変化で、血液型不適合を含んだ黄疸よりも、敗血症やDICなどの原因で交換輸血する率が増加した（他の原因；1974年：0/68, 0%, 1995年：7/9, 77.8%）。第3の変化は、交換輸血手技の変化で、臍静脈を使用したダイヤモンド法に代わって、末梢動静脈を利用した自動法で行われるようになった（自動法；1974年，0/68, 0%, 1995年：9/9, 100%）¹⁵⁾。

3. 新しいアプローチ

1) プロトポルフィリン療法

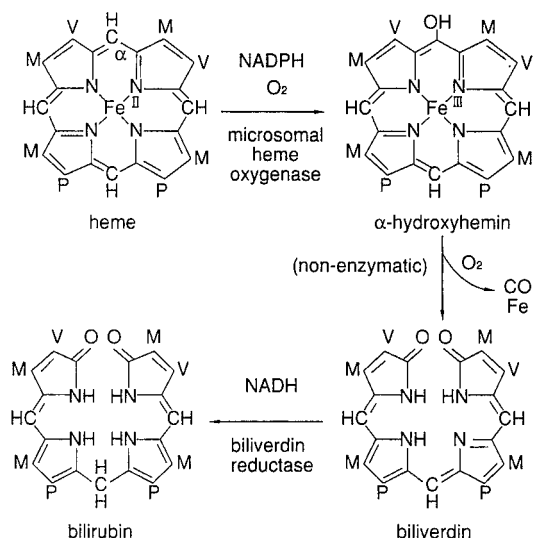


図4 ビリルビンの合成過程 (Chowdhury JR, et al, 1989)¹⁵⁾

プロトポルフィリンは、図4のようにヘムをビリルビンに異化する2つの酵素 (heme oxygenase, biliverdin reductase) の内、その間でまずα-ハイドロオキシヘミンへ、さらにビリベルジンに変える heme oxygenase の働きを抑制し、ビリルビンの産生を阻害する物質である¹⁵⁾。動物実験以外に、いくつかの臨床治験が報告されており、その予防効果が確認されている。特に Kappas ら (1988 年)¹⁶⁾は tin protoporphyrin を使用し、直接クームス試験陽性の ABO 型不適合の患児に対して無作為コントロール試験を行った。その中でビリルビン上昇および光線療法適応に対する予防効果を報告している。さらに早産児に対する tin mesoporphyrin の効果も報告されている。しかし Rh 型不適合に対するプロトポルフィリンの臨床応用はまだ報告がない⁸⁾。その臨床的副作用として光誘導性酸化傷害が言われている。また長期になると記憶や認知など知的発達に影響がある可能性が指摘されている。種類としては metalloporphyrin がこうした副作用が少ないと期待されているが、日本ではまだ臨床応用されていない。

2) ガンマグロブリン療法

高濃度ガンマグロブリン (immunoglobulin) は、

細網内皮系のマクロファージの Fc 受容体に結合し、赤血球の破壊を抑制して溶血を阻止する作用がある。この療法は、最初日本人グループら (Hara, et al, 1987 年, Kubo, et al, 1991 年, Sato, et al, 1991 年) により Rh subtype 不適合例に対して適応され効果が示された⁸⁾。さらに Rubo ら (1992 年)¹⁷⁾は無作為多施設共同コントロール試験を行い、クームス陽性の Rh 型不適合症例に対するガンマグロブリンの効果を報告した。この研究では、高濃度ガンマグロブリン (500mg/kg) 投与群でコントロール群に比して有意にビリルビン上昇が低く、交換輸血施行も減少したことを示した。しかしその内2例で貧血が進行したことを報告している。まだ適切な種類や量についての研究が必要であるが、溶血が証明されればできるだけ生後すぐに投与される方が望ましい⁸⁾。

3) その他の治療法

その他の治療法として phenobarbital, clofibrate, cholestyramine などが考えられている⁸⁾。phenobarbital は、肝臓への取り込み促進、UDP-glucuronyl transferase の活性化、胆汁排泄増加を促しビリルビンの代謝を促進する。この薬剤の出生後の臨床効果は、ABO 型不適合や G6PD 欠乏症の症例で報告されている。母親に対する出生前効果も報告されている。また clofibrate は、glucuronyl transferase や Z transport protein の誘導を促しビリルビンを減少させるが、phenobarbital よりも効果があると考えられている。さらに cholestyramine は、腸肝循環を阻害し光線療法の効果を高めると考えられている。しかし同じ効果がある寒天を使ったコントロール研究では、Rh 型不適合では有意の効果はなく、こうした病態では推奨できないとされている。

4) エリスロポエチン療法

新生児溶血性疾患で交換輸血を施行せず、光線療法やガンマグロブリン療法で改善した場合、後期貧血が誘発されることが知られている。こうした症例に対して、エリスロポエチン (EPO) 投与の試みがなされ、輸血が回避されたことが報告されている。しかし今の所は適切な EPO 使用方法の研究が少なく、こうした病態へのルーチン使用

表3 新生児溶血性疾患の変遷(淀川キリスト教病院)(船戸正久, 2000)¹⁸⁾

	1957～65年(合瀬ら)	1989～97年(船戸)
交換輸血症例総数	277例	111例
内溶血性疾患	109例(36%)	17例(15%)
Rh血液型不適合	20例	4例
ABO血液型不適合	89例	13例
核黄疸後遺症症例数	6例	0例

はまだ推奨されていない⁸⁾。

IV. 新生児溶血性疾患の変遷

表3は、当院で交換輸血を要した新生児溶血性疾患の変化を比較したものである¹⁸⁾。Ouseらの報告した9年間(1957～1965年)¹⁹⁾と比較して、近年の9年間(1989～1997年)には、交換輸血を要した新生児溶血性疾患は激減すると同時に、その予後も著明に改善した。その原因として、母親に対する抗D免疫グロブリンの予防投与のルーチン化(1947年Woodrowによる報告, 1968年米国FDAによる承認)や光線療法の世界的な普及(1958年Cremerによる報告, 1968年Luceyらによる有効性の確認)が最も大きな影響を与えたと思われる¹⁸⁾。さらに前述したプロトポルフィリン療法, ガンマグロブリン療法など, 新しい治療法も徐々に臨床応用化されつつあり, ますます交換輸血の出番は少なくなっている。しかし一方交換輸血は, 今なお最も確実な新生児溶血性疾患の治療法として, また敗血症など治療困難な場合の最後の手段としてその存在意義を保っている。新生児溶血性疾患における交換輸血の適応は, こうした新しい治療法とのリスク・ベネフィットを考えた上で, 時期を逸することなく施行すべきであろう。

文 献

- 1) Wagle, S., Despande, P.G. : Hemolytic disease of newborn. eMedicine Journal, 2 (6) : 1-11, 2001. (<http://www.emedicine.com/ped/topic959.htm>).
- 2) 浮田昌彦 : 母児間 Rh 不適合. Neonatal Care, 7 : 62-66, 1994.
- 3) Bowman, J.M. : Historical overview. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In ; Kenney MS, Wilson SM, Kelton JG eds. Perinatal Transfu-

sion Medicine, American Association Blood Banks, Arlington, p1-52, 1990.

- 4) 宮崎澄雄, 佐藤和夫, 原 寿郎 : 高ビリルビン血症におけるガンマグロブリン療法. 周産期医学, 25 : 983-986, 1995.
- 5) Mollison, P.L., Engelfriet, C.P., Contreras, M. : Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10 ed, Blackwell, Oxford, p76-147, 1993.
- 6) 浮田昌彦 : ABO 不適合. Neonatal Care, 7 : 67-72, 1994.
- 7) 浮田昌彦 : その他の血液型不適合. Neonatal Care, 7 : 73-77, 1994.
- 8) Peterrec, S.M. : Management of neonatal Rh disease. Clin. Perinatol, 22 : 561-592, 1995.
- 9) Funato, M., Tamai, H., Shimada, S., Nakamura, H. : Vigintiphobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem response. Pediatrics, 93 : 50-53, 1994.
- 10) Diamond, L.K. : Erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn. Proc. R. Soc. Med., 40 : 546-550, 1947.
- 11) Goldman, S.L., Tu, H.C. : Automated method for exchange transfusion. New modification. J. Pediatr., 104 : 119-122, 1983.
- 12) Funato, M., Tamai, H., Shimada, S., et al. : Automated apparatus for exchange transfusion. J. Pediatr., 104 : 160, 1984.
- 13) 船戸正久 : 交換輸血の実際. Neonatal Care, 7 : 204-210, 1994.
- 14) Funato, M., et al. : Trends in exchange transfusion at Yodogawa Christian Hospital. Acta. Pediatr. Jp., 39 : 305-308, 1994.
- 15) Chowdhury, J.R., Wolkoff, A.W., Arias, I.M. : Hereditary jaundice and disorder of bilirubin metabolism, In ; Scriver CR, Beaudet AL et al, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed, MacGraw-Hill Information Service Co, New York, p1367-1397, 1989.
- 16) Kappas, A., Drummond, G.S., Manola, T., et al. : Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct

- Coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics*, 81 : 485—497, 1988.
- 17) Rubo, J., Albrecht, K., Lasch, P., et al. : High-dose immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J. Pediatr.*, 121 : 93—97, 1992.
- 18) 船戸正久：新生児溶血性疾患と交換輸血. 日本輸血学会雑誌, 46 : 363—366, 2000.
- 19) Ouse, T., Tsuruhara, T., Araki, M., et al. : Follow-up study of exchange transfusion for hyperbilirubinemia in infants in Japan. *Pediatrics*, 40 : 196—201, 1967.
-