

症 例

輸血歴がない初回妊娠（双胎）後期に産生された
抗 D + C 抗体による新生児溶血性疾患の一例

山田 恵子¹⁾ 富樫 和枝¹⁾ 大竹 幸子¹⁾ 斉藤 幸子¹⁾ 柳澤 直江¹⁾
大越 章吾¹⁾ 松下 宏²⁾ 東野 昌彦²⁾ 石井 史郎²⁾ 布施 一郎¹⁾

¹⁾新潟大学医学部附属病院輸血部

²⁾同 産婦人科

（平成13年9月13日受付）

（平成14年1月11日受理）

ANTI RH D + C ANTIBODY-MEDIATED HEMOLYTIC DISEASE OF BIZYGOTIC TWIN
NEWBORNS DELIVERED FROM A RH D AND C-NEGATIVE WOMAN WITHOUT
A HISTORY OF PRIOR PREGNANCY OR BLOOD TRANSFUSION

Keiko Yamada¹⁾, Kazue Togashi¹⁾, Sachiko Ootake¹⁾, Yukiko Saitoh¹⁾, Naoe Yanagisawa¹⁾,
Shogo Okoshi¹⁾, Hiroshi Matsushita²⁾, Masahiko Higashino²⁾,
Shiroh Ishii²⁾ and Ichiro Fuse¹⁾

¹⁾Division of Blood Transfusion, Niigata University Medical Hospital, 1-754 Asahimachi, 951-8520, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimach 951-8510, Japan

We report a case of Rh-incompatible hemolytic disease of bizzygotic twin new borns delivered from a Rh D and C-negative woman without a history of prior pregnancy or blood transfusion.

The alloimmune hemolysis was caused by maternal anti-D (first baby) and anti D + C (second baby)alloantibodies, which were detected at 32 week s gestation by gel tests(Micro Typing System) and at 34 weeks by conventional agglutination tests with glass tubes. The former method was more sensitive than the latter for detecting red cell alloantibodies.

This case suggests that hemolytic disease of the newborn can occur during a first pregnancy even in a woman without prior blood transfusion.

Key words : Rh incompatible hemolytic disease of the new born, First pregnancy, Maternal alloantibodies, Trans placental hemorrhage

はじめに

Rh 不適合妊娠は過去の Rh₀ (D) 陽性血の輸血や Rh₀ (D) 陽性児の妊娠，出産により，Rh₀ (D) 陰性の母体が D 抗原による感作を受けることが一次的な原因である．後者による新生児溶血性疾患(hemolytic disease of the newborn : HDN)は，通常，二回目以降の妊娠時に母親の血清中に存在

する IgG 抗体が胎盤を通過し，児がその抗体に対応する抗原を持っている場合に発症する．

今回，我々は輸血歴のない初回妊娠でありながら，妊娠後期に抗 D + C 抗体が産生され，それによる HDN をきたした症例を経験したので報告する．

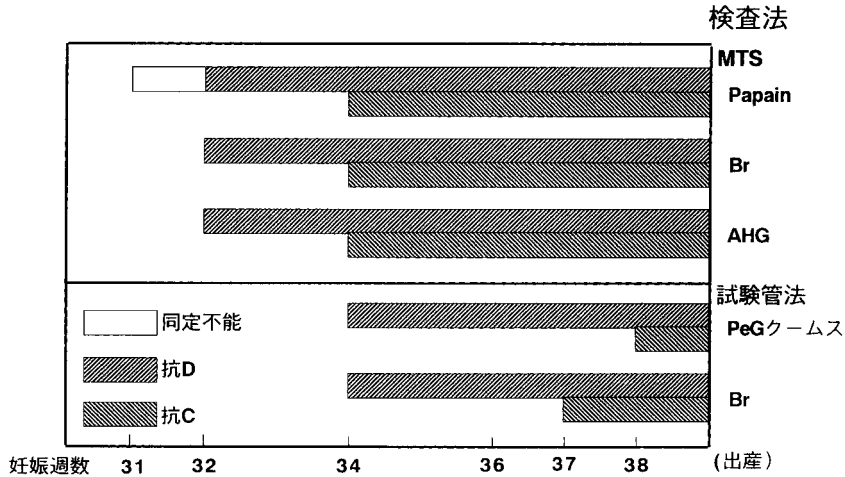


Fig. 1 Detection period of maternal anti-D and C red cell alloantibodies during the first pregnancy by gel tests(MTS ; Micro Typing System)and conventional agglutination tests with glass tubes.

対象及び方法

【症例】27歳女性．既往歴及び家族歴に特記すべき事項はなく，流産歴や輸血歴はない．血液型はA型，Rh₀(D)陰性(ccdEE)．静岡で1998年10月より不妊治療(HMG-HCG療法)を開始し，配偶者間人工授精により，初回妊娠(双胎)が成立した．2000年2月8日，妊娠31週の時点で，里帰り出産を目的に当院産婦人科を受診した．

【方法】不規則抗体スクリーニング(以下抗体スクリーニング)はMicro Typing System(MTS，オリンパス社)のAnti-human globulin(MTS：AHG)，Papain(MTS：Pa)，及び試験管法のPolyethyleneglycol(PeG)クームスの3法で行い，同定にはこれに加えてMTS：Bromelin(MTS：Br)，IgG(MTS：IgG)，及び試験管法：Brを用いた．一部の検査は出産後に凍結保存血清を用い実施した．また，赤血球の抗体解離は改良迅速酸解離法(ガンマエールキットII)を用いた．

【臨床経過】当院初回受診時(妊娠31週)の抗体スクリーニングでは，MTS：Paで陽性所見を示したが，型特異性は同定できなかつた．なお，妊娠成立以前の静岡での抗体スクリーニング(1999年3月8日および4月6日)は陰性であった．妊娠32週時点でMTS：AHGも陽性となり，

同定にMTS：Brも追加し，抗D抗体の存在を確定した．試験管法：PeGクームス，Brでは，この時点で不規則抗体は検出されなかつた．妊娠34週では，試験管法：PeGクームス，Brでも抗D抗体が検出されたが，MTS：Pa，Br，AHG，IgGでは抗D抗体の他に新たに抗C抗体が検出された．試験管法での抗C抗体の検出は，Brで妊娠37週，PeGクームスで妊娠38週と，MTSと比べて3~4週の遅れが認められた(Fig.1)．なお，妊娠32週時に初めて同定された抗D抗体はDithiothreitol(DTT)処理で失活したが，妊娠34週時点では処理後もMTS：IgGで陽性であった．

患者は妊娠35週時に管理入院となり，37週時に胎児の貧血評価の目的で臍帯穿刺を施行した．第1子，第2子ともヘマトクリットは37%で，第2子のヘモグロビン値は11.1g/dl(第1子は検体不足のため未施行)で，両児とも軽度の貧血を認めた．Lileyのzone IIAと判定し，妊娠37~39週での早期娩出を目安とし，自然陣痛の発来待機とした．2000年4月6日(39週2日)，自然陣痛が発来しないため，分娩誘発により二卵性双生児を出産(経膈)．出産日の母親の抗D抗体価はMTS：AHG，IgG 512倍，試験管法：Br64倍，PeGクームス 256倍であり，抗C抗体価はMTS：Br

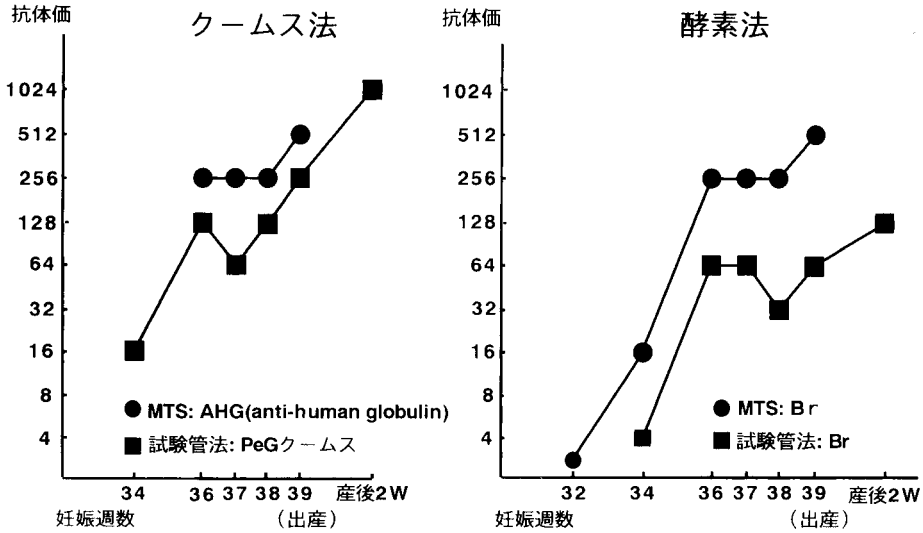


Fig. 2 Change in serum titers of maternal anti-D alloantibodies during the pregnancy and after delivery.

Table 1 Direct antiglobulin test(DAT) and the identification of red cell alloantibodies in the twin newborns

	第1子 (♂,184g)		第2子 (♂,270g)			
血液型	A, ccDEE		A, CcDEe			
直接クームス試験	陽性 (IgG, 2+)		陽性 (IgG, 2+)			
血球解離液の特異性	抗 D		抗 D + α (児静脈血使用)			
血清中の不規則抗体		MTS/Br	試験管法 /Br		MTS/Br	試験管法 /Br
	抗 D	× 64	× 4	抗 D	× 64	× 4
	抗 C	N.T	× 1	抗 C	N.T	× 1

16倍, 試験管法: Br8倍, PeGクームス4倍と著明に上昇していた. 妊娠中及び出産後の抗D抗体価の推移をMTSと試験管法で比較するとMTSの方がクームス法で1~2管, 酵素法で2~3管高かった(Fig. 2). 母親は弛緩出血が1,785mlあったため, MAP(D-, C-), 4単位を輸血した. 第1子のRh血液型はccDEE, 第2子はCcDEeであり, 臍帯血の直接クームス試験はともに陽性, 血球解離試験で第1子は抗D抗体, 第2子は抗D+C抗体が検出された(Table 1). 児に対しては出生直後より光線療法(第1子/合計3日, 第2子/合計4日), およびγグロブリン大量療法を実施したが, 貧血は進行し, 特に第2子では間接型優位の

著明なビリルビン上昇を認めた(Table 2). 4月21日, 2児に1単位のMAP(D-, C-)を分割輸血. 第2子には鉄剤を処方し, 4月24日(生後18日), 退院した. Fig. 3の家系図に血液型を示した.

考 察

Rh不適合妊娠によるHDNは, 通常, 初回出産時には起きないとされ^{1,2)}, 二回目以降の妊娠時から発症する可能性があると言われて³⁾⁻⁶⁾. この理由は従来, 胎児血液の母体血への流入による抗原刺激の多くが分娩時の胎盤剥離の際の経胎盤出血(Trans placental hemorrhage: TPH)によるとされているからである⁷⁾. しかし, 妊娠の後半期においてもTPHが起きることが1954年, Chown

Table 2 Laboratory studies in the twin newborns

検査日 検査項目	第1子, ccDDEE		第2子, CcDEe	
	4/6 (出生日)	4/16	4/6 (出生日)	4/14
RBC (10 ⁴ /μl)	369	306	376	N.T
Hb (g/dl)	13.5	10.1	13.8	N.T
Ht (%)	40.5	32.6	41.8	(4/21) 28.0
LDH (IU/l)	1,161	1,071	775	696
T.B (mg/dl)	3.3	4.9	2.1	14.1
D.B (mg/dl)	0.3	0.1	0.1	0.1
I.B (mg/dl)	3.0	4.8	2.0	14.0

T.B; Total bilirubin, D.B; Direct bilirubin, I.B; Indirect bilirubin.

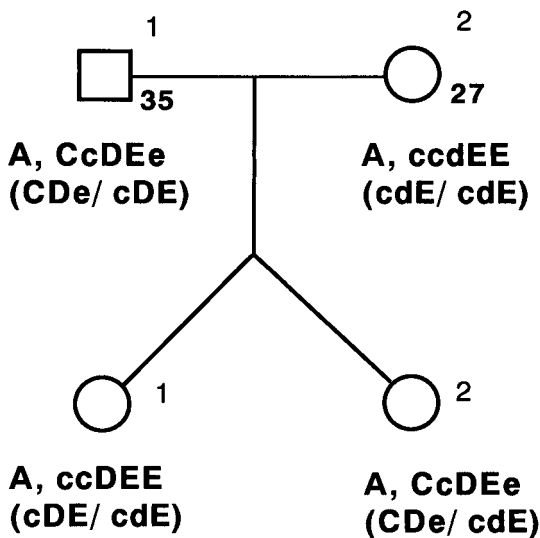


Fig. 3 Pedigree of the family

により報告されており⁸⁾, 輸血歴 妊娠歴のない妊婦にも初回分娩前に抗 D 抗体産生の可能性があることが示唆された. 本邦でも妊婦の血液標本を胎児ヘモグロビン (HbF) 染色すると, 妊娠全期間において約 10% 程度の妊婦に HbF 陽性所見がみられることが報告されており⁹⁾, 妊娠中に TPH が実際起きていることが推察される. ただし, 妊娠中の TPH は分娩時の TPH (< 1ml) と比べればはるかに少量である. しかし, 一方 0.1ml 以下の TPH でも D 抗原の一次的な感作が起きる可能性があることも報告されている¹⁰⁾. 実際, 小野らは輸血歴のない 25 名の初妊婦のうち妊娠中に抗 D 抗体が産生された者は 4 名 (16%) であったと報

告しており¹¹⁾, 欧米では 0.1~8% と報告されている¹⁰⁾¹²⁾⁻¹⁴⁾. しかし, 輸血歴のない初回妊娠中に感作が成立し, 抗 D 抗体が産生され, 児が HDN を発症したという報告は少なく, 前述の小野ら¹¹⁾の報告した 4 例中 3 例 (1 例は胎内死亡) で児の光線療法や交換輸血を必要としたとの記載があるが, その詳細は不明である. 本症例は Rh 不適合の初回妊娠中に, 二卵性双生児の両者から胎児血液が TPH によって母体血に流入し, かつその量が通常の単胎妊娠より多かったために十分な抗原感作が成立し, 分娩前に抗 D + C 抗体が産生された結果, HDN を発症したと思われる. このことは, 特に第 2 子が C 抗原陽性で, C 抗原陰性の母親に抗 C 抗体が産生されたことから推測される.

Rh 不適合妊娠による HDN の防止には, 妊婦の抗体スクリーニングが必須であり, 特に妊娠中の TPH に起因する感作予防のため, 妊娠初期から抗体スクリーニングを実施, 経過観察し, 28 週での抗体スクリーニングが陰性であれば 28 週においても RhIg (抗 D ヒト免疫グロブリン) を投与することが推奨されている⁵⁾¹⁵⁾. 本症例では妊娠 31 週で, 既に MTS では不規則抗体が検出されていたが, 試験管法での検出は妊娠 34 週の時点であり, 28 週の時点では陰性と考えられた. したがって, 試験管法の結果をもとに, この時点で RhIg を投与していれば HDN を予防できた可能性もある. MTSの方が試験管法よりも感度が鋭敏で, 早期に検出可能であることから, 両者の結果に解離がある場合, どのような基準で RhIg 投与を決定す

るかについては今後の症例の蓄積が必要と思われた。

輸血歴，妊娠歴のない初妊婦に産生された抗 D + C 抗体により初回出産時に発症した HDN 症例を報告した。RhIg 投与の普及により，Rh₀(D) 不適合による HDN は減少しているが，初回妊娠時でも HDN 発症の可能性あることを念頭におく必要があり，特に妊娠 28 週での抗体スクリーニングと RhIg 投与が感作予防のためには必須であることを強調しておきたい。

(本論文の要旨は第 49 回日本輸血学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 照屋 純：新生児溶血性疾患。日本輸血学会雑誌，43(4)：567-569, 1997.
- 2) 安部勝美：新生児溶血性疾患，編者認定輸血検査技師制度カリキュラム委員会，スタンダード輸血検査テキスト，医師薬出版株式会社，東京，1999, 115-119.
- 3) 小島健一：生殖と免疫，編者菅野剛史他，臨床検査技術学 13 臨床免疫学，医学書院，東京，1994, 224-227.
- 4) 臨技輸血検査標準法改定委員会：輸血検査の実際，日本臨床衛生検査技師会，東京，1996, 118-119.
- 5) 浮田昌彦：血液型不適合妊娠の診断と疾患は？，編者伊藤和彦他，新輸血医学，金芳堂，東京，1993, 286-292.
- 6) 星 順隆：妊娠と輸血，著 浅井隆善，比留間潔，星順隆，一目でわかる輸血，メディカルサイエンス・インターナショナル，東京，1998, 52-53.
- 7) AABB：Hemolytic Disease of the New Born, Technical Manual 8th ed., 1981, 224-262.
- 8) Chown, B.：Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. Lancet, I：1213-1215, 1954.
- 9) 中村幸夫，他：経胎盤出血と母体感作，編者中村幸夫他，産婦人科領域の輸血，近代出版，東京，1992, 13-16.
- 10) 萩野陽一郎：新生児溶血性疾患，編者遠山博，輸血学改定第 2 版，中外医学社，東京，1989, 445-485.
- 11) 小野雅彦，他：最近 7 年間に於ける型不適合妊娠による Rho(D) 陰性婦人の抗 Rho(D) 抗体の産生と児の予後。日本輸血学会雑誌，33(5)：520-528, 1987.
- 12) van Loghem, J.J.：Communication presented the IVth International Congress of Blood Transfusion. Lisbon, July, 1951.
- 13) Hartmann, O., Brendemoen, O.J.：Incidence of Rh antibody formation in first pregnancies. Acta. Paediatrica., 42：20-23, 1953.
- 14) Nevalinna, H.R., Vanio, T.：An attempt to calculate the probability of Rh immunization during pregnancy. Proc. 8th Congr. int Soc. Blood Transfusion, Tokyo, 1960：281-282, 1962.
- 15) 中村幸夫，他：母体感作予防と抗 D ヒト免疫グロブリン，編者 中村幸夫他，産婦人科領域の輸血，近代出版，東京，1992, 40-50.