

当センターにおける不規則抗体陽性妊婦と出生児溶血性疾患についての考察

稲岡千佳子¹⁾ 矢原 健¹⁾ 安井 昌博^{1,2)}

当センターで不規則抗体検査を実施した妊産婦について、不規則抗体の種類、溶血性疾患発症状況とその治療内容（胎児輸血、交換輸血、新生児輸血、光線療法、 γ グロブリン製剤投与）について集計し、考察を試みたので報告する。

2003年2月～2011年7月に不規則抗体検出検査を行った13,902検体中、冷式抗体を除いた不規則抗体陽性数は279件（2.0%）、妊産婦数では8,251名中不規則抗体陽性者は89名（1.1%）で、その内訳はRh系47名（52.8%）、MNSs系19名（21.3%）、その他の抗体15名（16.9%）、同定不可8名（9.0%）であった。これらの妊産婦から出生した児83例中、溶血・黄疸で治療を要した児は21例（25.3%）、治療例の内、さらに胎児輸血・交換輸血・新生児輸血を実施した症例は10例（12.0%）であった。不規則抗体の種類別に見ると、抗D抗体とRh系複合抗体保有例の母体より出生した児の治療率は他の不規則抗体症例に比べて高く、加えて輸血を必要とした症例もこれらの群で多く見られた。また、抗M、抗Jr^a抗体保有例においても重症例が認められた。

キーワード：不規則性抗体、同種免疫、母児血液型不適合妊娠、新生児胎児溶血性疾患

第60回日本輸血・細胞治療学会総会座長推薦論文

緒 言

母児血液型不適合妊娠による胎児新生児溶血性疾患（HDFN）は、重症例では胎児輸血や交換輸血などの輸血療法が必要である^{1)~3)}。不規則性抗体を原因とするHDFNについては、個別の症例報告は見られるが、抗体陽性妊婦とその出生児の転帰を体系的に集計したものは少ない。今回、当センターにおける妊産婦不規則抗体の種類別保有率と、抗体陽性妊産婦よりの出生児のHDFN治療状況について報告する。

対象および方法

2003年2月～2011年7月に不規則抗体検査を行った妊産婦検体13,902件を対象とした。

不規則抗体スクリーニングは2010年2月以前（前期）はBioVue（オーソ社）による生食法・酵素法・PEG-IAT法で、2010年3月以降（後期）はECHO（イムコア社）によるLISS-IAT法で実施した。抗体同定はパネルセル（オーソ社）を用いた試験管法による生食法・酵素法・PEG-IATの3法を実施し、抗体価測定は重合アルブミン添加IAT法を用いた。

HDFN症例は児溶血又は黄疸症状と児血抗グロブリン

検査により総合的に判定し、さらに①胎児輸血②新生児交換輸血③新生児輸血④光線療法⑤ γ グロブリン投与のいずれかの治療を受けたものを治療症例として集計した。併せて児のHb値、T-bil値、アプガースコアも検討した。統計学的解析はt検定を用い、危険率5%未満を有意とした。

結 果

1. 検査期間別不規則抗体検出頻度

検査件数9,965/3,937（前期/後期、以下同じ）件中、不規則抗体検出数331/64（3.3%/1.6%）、その内冷式抗体を除いたもの217/62（2.2%/1.6%）、検査実施妊産婦数6,327/1,924名中、不規則抗体検出妊産婦数129/20（2.0%/1.0%）、冷式抗体を除いた不規則抗体陽性妊産婦数70/19（1.1%/1.0%）であった。総妊産婦数に対する検出頻度は、Rh系38/9（0.60%/0.47%）、Lewis系19/1（0.30%/0.05%）、MNSs系20/4（0.32%/0.21%）、冷式抗体28/0（0.44%/0.00%）、その他の抗体11/4（0.17%/0.21%）、同定不可13/2（0.21%/0.10%）で、Lewis系抗体と冷式抗体以外では前期と後期の検出率に有意差を認めなかった（Fig. 1）。Lewis系抗体と冷式抗体にお

1) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター検査科輸血・細胞管理室

2) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科

〔受付日：2012年12月27日、受理日：2013年2月8日〕

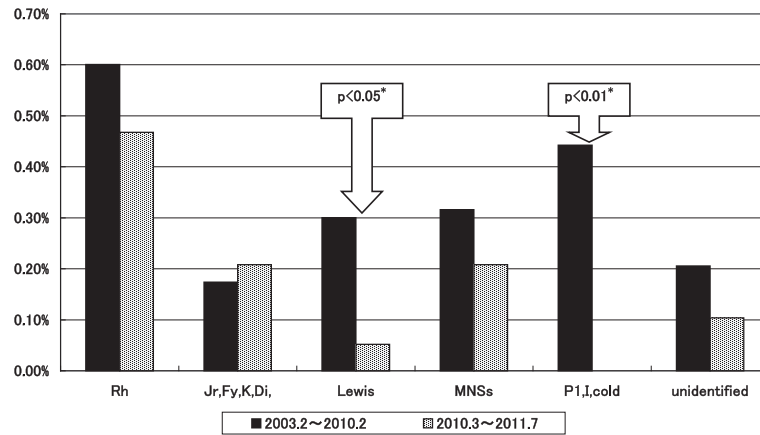


Fig. 1 Comparison of the frequency of detection of irregular antibodies between the former and latter periods using Pearson's chi-squared test. Former period: February 2003-February 2010. Latter period: March 2010-July 2011.

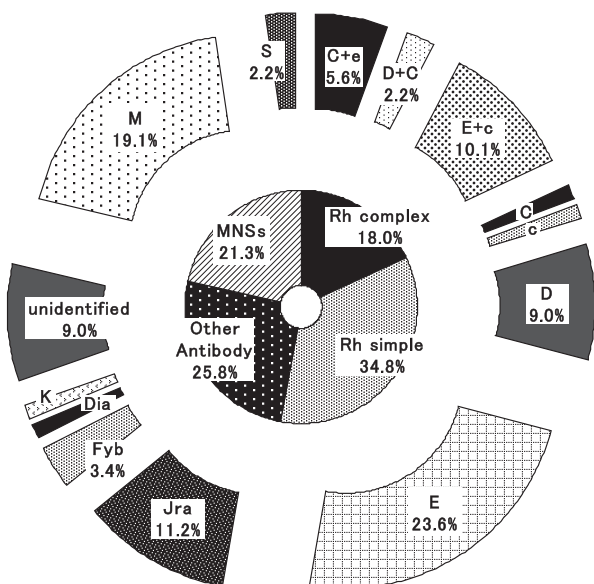


Fig. 2 Frequency of detection of irregular antibodies to antigens of various blood group systems.

ける検出率の有意な低下は、抗体スクリーニング検査方法を37℃で反応する不規則抗体を主に検出するECHO (イムコア社)システムへ変更した結果と考えられる。また、Lewis系抗体あるいは冷式抗体保有妊産婦よりの出生児にHDFN症例は無かった。

上記結果より、Lewis系抗体と冷式抗体を除外し集計した。

2. 不規則抗体の種類別検出頻度 (Fig. 2)

妊産婦総数8,251名中、抗体陽性者は89名(1.1%)で、Rh系複合16(18.0%)、Rh系単独31(34.8%)、MNSs系19(21.3%)、その他の抗体・同定不可23(25.8%)であった。抗体の内訳は、抗E+c9(10.1%)、抗C+e5(5.6%)、抗D+C2(2.2%)、抗E21(23.6%)、抗D

8(9.0%)、抗C1(1.1%)、抗c1(1.1%)、抗M17(19.1%)、抗S2(2.2%)、抗Jr^a10(11.2%)、抗Fy^b3(3.4%)、抗K1(1.1%)、抗Di^a1(1.1%)、同定不可8(9.0%)であった。

3. 不規則抗体陽性妊婦よりの出生児の転帰

不規則抗体別HDFN発症状況を表に示す (Table 1-A)。不規則抗体陽性妊産婦より院内出生し経過を追跡し得た新生児は83名、その内前述の①~⑤のいずれかの治療を要した児は21名(25.3%)で、うち①~③の輸血を実施した重症例は10名(12.0%)であった。

不規則抗体種類別治療状況(治療数/出生児数)は、Rh系複合8/18(44.4%)、Rh系単独7/31(22.5%)、MNSs系1/19(5.3%)、その他・同定不可5/15(33.3%)であった。治療を要した頻度は、抗D+C2/2(100.0%)、抗D5/8(62.5%)、抗C+e2/5(40.0%)、抗E+c4/11(36.4%)、抗Jr^a3/10(30.0%)で高く、上記以外では抗E2/20(10.0%)、抗M1/17(5.8%)、抗K1/1(100.0%)、抗Di^a1/1(100.0%)であった。うち輸血を要した重症例はRh系複合群と抗D、抗M、抗Jr^a例に認められた。抗C、抗c、抗S、抗Fy^bでは治療例は無かった。

児血抗グロブリン検査結果 (Table 1-B)では、直接抗グロブリン試験(DAT)あるいは間接抗グロブリン試験(IAT)を実施したのは66名(79.5%)で、IAT・DAT陽性34名(51.5%)、IATのみ陽性20名(30.3%)、DATのみ陽性4名(6.1%)、IAT・DAT陰性8名(12.1%)であり、治療例はIAT・DAT陽性群の18名(52.9%)、IATのみ陽性群の3名(15.0%)であった。DATのみ陽性群とIAT・DAT陰性群では治療症例は無かった。

治療症例21例の母児データを表に示す (Table 2)。全治療児中、光線療法は16名(76.2%)に、γグロブリン投与は10名(47.6%)に施行された。児Hb値の平均は輸血例7.3g/dlに対し無輸血例12.8g/dl(p<0.05)、

Table 1 Clinical status of infants born to mothers positive for irregular antibodies.

Table A							Table B				
Antibody		Baby	Treatment		Transfusion		Anti-Globulin Test	Baby (Total)		Baby (HDFN*1)	
			Number	%	(+)	(-)		Number	(%)	Number	*2(%)
Rh complex	C + e	5	2	40.0	1	1	IAT (+) & DAT (+)	34	41.0	18	52.9
	D + C	2	2	100.0	1	1	IAT (+) & DAT (-)	*319	22.9	*43	15.8
	E + c	11	4	36.4	2	2	IAT (+) & DATnt*5	1	1.2	0	0.0
Rh simple	C	2	0	0.0	0	0	IAT (-) & DAT (+)	*62	2.4	0	0.0
	c	1	0	0.0	0	0	IATnt. & DAT (+)	2	2.4	0	0.0
	D	8	5	62.5	3	2	IAT (-) & DAT (-)	8	9.6	0	0.0
	E	20	2	10.0	0	2	IATnt. & DATnt*5	17	20.5	0	0.0
MNSs	M	17	1	5.8	1	0	Total	83	100.0	21	25.3
	S	2	0	0.0	0	0					
Other antibody	Jr ^a	10	3	30.0	2	1					
	Fy ^b	2	0	0.0	0	0					
	Di ^a	1	1	100.0	0	1					
	K	1	1	100.0	0	1					
	Unidentified	1	0	0.0	0	0					
Total		83	21	25.3	10	11					

Table A. Types of irregular antibodies and treatments for hemolytic disease of the newborn.

Table B. Results of direct and indirect anti-globulin tests in infants.

*1 HDFN = Hemolytic disease of the fetus and newborn.

*2 Number of infants with HDFN/Total number of newborns.

*3 10 with anti-M, 2 with anti-S, 3 with anti-E, 2 with anti-C + e, 1 with anti-K, and 1 with anti-E + c.

*4 1 with anti-M (receiving blood transfusion) and 1 each with anti-C + e and anti-K (receiving no blood transfusion).

*5 nt = not tested.

*6 1 with anti-E and 1 with anti-Jr^a.

T-bil 値の平均は光線療法実施例 17.6mg/dl に対し非実施例 12.1mg/dl ($p=0.11$) であった。

4. 母体抗体価と出生児の HDFN 治療状況 (Fig. 3)

妊娠経過中の抗体価最高値と出生児 HDFN 治療状況の比較で、治療群 21 例の母体抗体価は 8 倍~4,096 倍 (中央値 64 倍)、無治療群 62 例は 1 倍以下~1,024 倍 (中央値 2 倍)、無治療群の 72.5% が母体抗体価 4 倍以下であった。一方無治療群で母体抗体価高値の症例は、1,024 倍 (抗 S)、512 倍 (抗 E + c)、64 倍 (抗 D、抗 M、抗 Jr^a 各 1 例ずつ)、32 倍 (抗 Jr^a 3 例、抗 D、抗 C + e 各 1 例ずつ) であった。

妊娠中の抗体価の推移を追跡できた症例は 53 例で、抗体価 8 倍以下の症例の内 1 管差以内の変動で推移した群 (低力価・不変群) は 26 例 (49.1%)、2 管差以上の上昇を示した群 (低力価・上昇群) は 2 例 (3.8%)、同じく 16 倍以上の症例の内 1 管差以内の変動で推移した群 (高力価・不変群) は 12 例 (22.6%)、2 管差以上の上昇を示した群 (高力価・上昇群) は 13 例 (24.5%) であった。児の HDFN 治療との関係では、低力価症例では不変群 1 例 (抗体価 8 倍) に光線療法を要するのみで上昇群には治療例を認めず、高力価症例の不変群では光線療法・ γ グロブリン投与 3 例 (25.0%) と交換輸血 1 例 (8.3%) が実施され、上昇群では光線療法・ γ グロブリン投与 8 例 (61.5%)、交換輸血・新生児輸血

3 例 (23.1%) であった。また高力価・不変群の 2 例と高力価・上昇群の 1 例に胎児輸血が施行され、高力価・上昇群で 3 例が HDFN を理由に児の早期娩出が図られた。抗体価 2 管差以上の上昇を示した群と 1 管差以内の変動で推移した群との間で、児治療率に統計学的有意差 ($p<0.01$) を認めた。

考 察

8 年 6 カ月の集計期間中、臨床的に意義のある不規則抗体の検出率は検査実施妊産婦の 1.1% であった。これは、日本人における不規則抗体検出率の報告⁴⁾ (入院患者 1.28%、妊産婦 1.32%) にほぼ一致する。

保有抗体の種類別では、浮田らの妊産婦 9,138 名についての報告⁵⁾ (1976 年~1984 年) では IgG 性の不規則抗体中抗 D は 13/42 (31.0%) を占めたのに対し、今回当センターの集計では 10/89 (11.2%) である。抗 D ヒト免疫グロブリン投与の普及により抗 D 抗体による HDFN は減少していると思われる^{1)~3)}。しかし児治療率・重症化率は依然高く、出生児 10 名中 7 名に治療を要し、内 4 名に輸血療法が実施された。抗 D 抗体陽性妊産婦 10 名中 5 名で、人工流産時抗 D ヒト免疫グロブリン未投与の既往歴があり、3 名は Rh (D) 陰性判明時に既に抗 D 抗体が陽性であった。また 1 名は未受診妊婦で陣発時初診にて Rh (D) 陰性、抗 D 抗体陽性が判明した。

Table 2 Data for mothers and infants in 21 cases of hemolytic disease of the fetus and newborn.

Case No.	Mother				Baby												
	ABO	Antibody	Titer*1	Preg.*2	ABO	IAT	DAT	FT*3	ET*4	NT*5	PT*6	γ*7	BW (g)	GW	Hb*8	Tb*9	Apgar
1	B	D+C	128	G1P0	B	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	2,090	32w2d	7.1	11.6	9/9
2	A	Jr ^a	16	G3P2	O	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	2,506	37w0d	9.0	1.8	8/9
3	A	M	NE ^f	G0P0	A	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	2,620	38w5d	4.6	21.9	9/9
*4	B	E+c	128	G2P2	B	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	3,332	37w3d	9.0	21.8	8/9
5	B	E+c	4,096	G2P2	B	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	3,368	38w2d	7.7	13.6	8/9
6	A	C+e	NE* ^f	G6P2	A	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	4,110	41w1d	7.4	18.0	8/9
*7	A	D	128	G1P1?	A	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	3,282	38w1d	5.5	16.4	8/9
*8	A	D	128	G0P0?	A	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	3,278	38W?	6.4	18.5	8/9
9	O	D	512	G1P0	O	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	2,230	34w2d	6.8	13.4	8/9
10	A	Jr ^a	32	G2P2	AB	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	1,980	29w0d	6.8	14.3	5/8
11	B	E+c	64	G1P1	B	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	3,194	37w1d	6.9	18.2	8/9
12	O	D	32	G5P0	A	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	2,764	40w0d	13.0	14.2	8/9
*13	B	D	512	G1P1	AB	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	2,494	38w0d	6.9	19.7	8/9
14	B	C+e	8	G3P3	B	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	3,358	40w6d	12.4	15.0	8/9
15	O	E+c	16	G1P1	B	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	2,384	36w6d	18.2	15.8	8/9
16	O	E	16	G7P2	A	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	3,230	38w0d	17.1	18.8	8/9
17	A	E	512	G1P1	O	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	3,122	38w1d	14.6	21.7	8/9
18	A	K	32	G0P0	A	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	3,094	37w5d	13.4	17.2	6/8
19	A	Di ^a	32	G2P1	A	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	2,802	39w5d	13.8	15.6	6/9
20	O	Jr ^a	32	G0P0	O	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	2,844	39w6d	15.7	16.8	9/10
21	A	D+C	64	G2P1	B	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	2,932	38w3d	9.0	17.6	8/9

- *1 Maximum antibody titer.
- *2 History of pregnancy.
- *3 FT = Fetal transfusion.
- *4 ET = Exchange transfusion.
- *5 NT = Neonatal transfusion
- *6 PT = Phototherapy.
- *7 γ-globulin therapy.
- *8 Neonatal hemoglobin level (minimum).
- *9 Neonatal total hemoglobin level (maximum).
- *a Transported mother.
- *b The second infant of Patient 11.
- *c The second infant of Patient 8.
- *d Did not have a pregnancy health check.
- *e Did not receive Human Immunoglobulin anti-D.
- *f NE = Not examined.

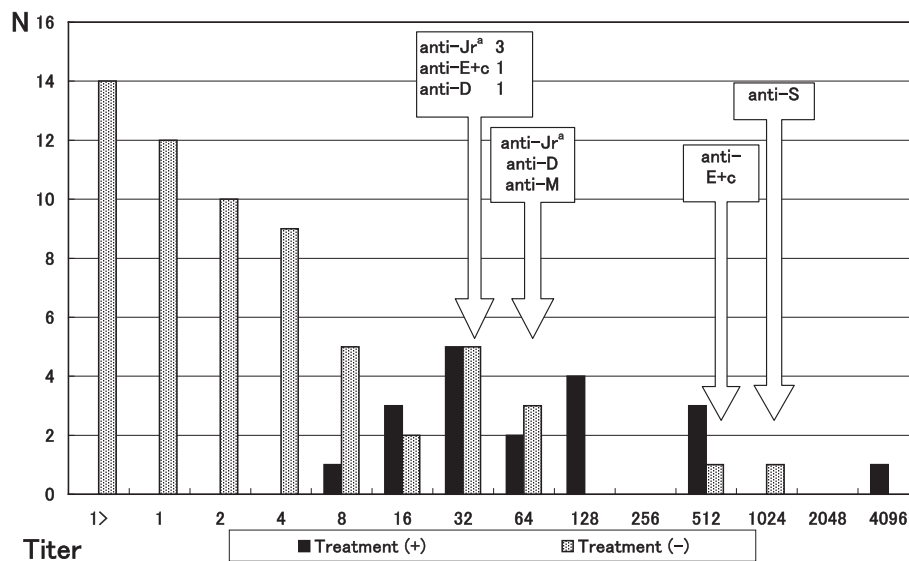


Fig. 3 Irregular antibody titers and the treatment status of infants.

経済的事由その他による妊婦検診未受診や人工流産後の抗Dヒト免疫グロブリン投与もれが抗体産生のリスク要因となっている。

抗D以外の不規則抗体については、日本人妊産婦では抗Eの検出頻度が高く¹⁾³⁾⁶⁾、今回の集計でも30例(33.9%)と最多であった。また、抗E単独保有と抗E+c保有の頻度は、今回当センターの集計では23.6%と10.1%、浮田らの妊産婦での報告⁵⁾でも36.5%と9.8%で、献血者集団(29.5%と1.6%)⁷⁾に比して抗E+c保有症例の相対的頻度は高い。しかも抗E単独例では治療数/出生数は2/20(10.0%)で、全例光線療法のみで軽快したが、抗E+c保有例では4/11(36.4%)、内2例で交換輸血を要したことより、注意深い妊娠経過観察が求められる。

高頻度抗原Jr^aに対する抗体は妊娠により産生されることが多いとされ⁸⁾⁹⁾、松田らの献血者女性での報告⁸⁾ではJr^a抗原陰性率0.065%、抗Jr^a検出率0.020%に対し、今回妊産婦の集計では抗Jr^a検出率は0.12%で、抗Eの0.26%、抗Mの0.21%に次いで多い。またHDFNについての報告も、無症状から重症症例まで見られる¹⁰⁾。当センターでも出生児10例中7例(抗体価4~64)は無治療で経過したが、3例に治療(胎児輸血:抗体価16、新生児輸血:抗体価32、光線療法のみ:抗体価32)を要した。抗Jr^a抗体に起因するHDFNの発症と重症化については、赤血球上の抗原量¹¹⁾¹²⁾や抗体のIgGサブクラスの違い^{12)~14)}等の要因も関連すると思われる、個々の症例においては総合的な判断と慎重な対応が必要である。

抗M抗体の多くは低温反応性のIgMを主とする自然抗体であるが、HDFN発症の報告もある¹⁾。自験例でも、抗M抗体陽性妊産婦から出生した17名中1名で交換輸血を要したが、出生後搬送例のため妊娠経過の詳細な検索は出来なかった。抗M抗体陽性例のうち、IATとDATを実施した12名中10名がIAT陽性DAT陰性(残り2名はIAT・DAT共陰性)で、DAT陽性例は見られなかった。

母体不規則抗体の抗体価については、16倍以上で胎児貧血の可能性があるとされるが¹⁵⁾、今回8倍(抗C+e抗体)で1名治療例が見られた。高力価にも拘らず無治療で経過した症例の内、抗S症例(1,024倍)は児はss型であった。抗E+c症例(512倍)は母体に輸血歴があった。

結 語

当センター妊産婦の1.1%に、臨床的に意義のある不規則抗体が検出された。これらの抗体陽性妊産婦よりの出生児の25.3%がHDFNとして治療を受け、内12.0%は輸血療法を要したものの、注意深い経過観察によっ

て全例軽快退院した。不規則抗体による母児不適合妊娠については児の溶血性疾患を念頭に置いた胎児期よりの慎重な対応が必要である。

文 献

- 1) 大戸 斉: IV章 新生児溶血性疾患と母児免疫, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学, 改訂第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 553—574.
- 2) Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M.: Chapter 12 Hemolytic disease of the fetus and new-born, Blood Transfusion in Clinical Medicine, 10ed, Blackwell, Oxford, 1997, 390—424.
- 3) 船戸正久: 新生児溶血疾患の病態と治療, 日本輸血学会雑誌, 47: 837—844, 2002.
- 4) 前田平生, 遠山 博: V章 輸血副作用・合併症 溶血性副作用, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学, 改訂第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 553—574.
- 5) 浮田昌彦, 山田紀子: 妊婦の Type & Screen. I. Rho(D) 陽性妊産婦の赤血球不規則抗体, 産婦人科治療, 50: 95—101, 1985.
- 6) 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ーグロブリン療法, 周産期医学, 25: 983—986, 1995.
- 7) 大阪府赤十字血液センター年報 平成22年度, 45: 67—73, 2010.
- 8) 松田充敏, 岡崎晃士, 神戸孝浩, 他: Jr(a-)型献血者の検出頻度と抗Jr^a保有率について, 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 220, 2010.
- 9) 橘川寿子, 川畑絹代, 大戸 斉, 他: Jr^a抗原陽性赤血球輸血を行った抗体を保有していないJr^a抗原陰性患者, 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 160—163, 2011.
- 10) 河合 健, 山本 賢, 岩谷泰之, 他: 抗Jr^a抗体が原因と考えられる新生児溶血性疾患の症例, 日本輸血学会雑誌, 52: 82, 2006.
- 11) 荻山佳子, 伊藤正一, 伊藤 孝, 他: 赤血球上のJr^a抗原量に関する解析, 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 262, 2010.
- 12) 内川 誠: III章—A 赤血球型, 編者 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 他, 輸血学, 改訂第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 553—574.
- 13) Tawfik H.: Management of Alloimmune Fetal Anemia, ASJOG, 2: 262—267, 2005.
- 14) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2007.01557.x/abstract> (2012年7月現在).
- 15) 服部純尚, 田中 守, 吉村泰典: 血液型不適合妊娠, 産科と婦人科, 72: 1469—1473, 2005.

HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN IN INFANTS OF MOTHERS WITH IRREGULAR ANTIBODIES

Chikako Inaoka¹⁾, Takeshi Yahara¹⁾ and Masahiro Yasui¹⁾²⁾

¹⁾Section of Laboratory Transfusion and Cell Management, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

²⁾Division of Hematology and Oncology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Abstract:

For pregnant and nursing women who were screened for irregular antibodies at our center, the kinds of irregular antibodies, incidence of hemolytic disease of the newborn, and its treatment (fetal transfusion, exchange transfusion, neonatal transfusion, phototherapy, and immunoglobulin therapy) were tabulated and analyzed.

A total of 13,902 serum samples were screened for irregular antibodies between February 2003 and July 2011. Of these samples, 279 (2.0%) were positive for irregular antibodies (excluding cold antibodies). Eighty-nine (1.1%) of 8,251 women had irregular antibodies; 47 (52.8%), 19 (21.3%), 15 (16.9%), and 8 (9.0%) had antibodies to Rh, MNSs, other, and unidentified antigens, respectively. Of the 83 infants of these women, 21 (25.3%) required treatment, and 10 (12.0%) received fetal, exchange, or neonatal transfusion. The rate of treatment was significantly higher in the infants of mothers with anti-D antibodies or anti-Rh complex antibodies than in those of mothers with other irregular antibodies. In addition, the former group of infants more frequently required blood transfusion. The infants of mothers with anti-M or anti-Jr^a antibodies had severe hemolytic disease.

Keywords:

Irregular antibodies, Alloimmunity, Maternal-fetal blood group incompatibility, Hemolytic disease of the newborn