

## 新生児溶血性貧血のピットフォール：Kg 型母児間血液型不適合と遺伝性 TTP/Upshaw-Schulman 症候群

田中 光信<sup>1)</sup> 藤村 吉博<sup>2)3)</sup> 櫻井 嘉彦<sup>4)5)</sup> 松尾 洋孝<sup>6)7)</sup> 谷 慶彦<sup>8)</sup>

新生児溶血性貧血では、溶血による高間接ビリルビン血症が核黄疸を招く恐れがあるため速やかな診断が必要であるが、その病因は多彩である。胎盤通過性 IgG 抗体により発症する胎児・新生児溶血性疾患 (HDFN) では、RhD、ABO 血液型不適合がよく知られているが、原因が低頻度抗原である場合、不規則抗体スクリーニング検査に含まれていないため診断に難渋することがある。その一つに Kg 抗原があり、筆者らはその構造解析を行うとともに、抗 Kg が HDFN の原因となりうることを明らかにしてきた。Kg 抗原陽性者は一定数存在することから、原因不明の直接抗グロブリン試験 (DAT) 陽性の溶血性貧血をみた場合、Kg 抗体に留意する必要がある。一方、DAT 陰性の非免疫性溶血性貧血には遺伝性と後天性のものがあるが、なかでも、遺伝性ではあるもののスクリーニング遺伝子診断パネルにも組み込まれておらず見逃されやすいものに ADAMTS13 遺伝子異常を有する遺伝性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) がある。HDFN とは異なり、高度の血小板減少が必発する。本稿では、見逃されやすい抗 Kg による免疫性溶血および遺伝性 TTP による非免疫性溶血について最近の知見を紹介する。

キーワード：Kg 型母児間血液型不適合、遺伝性 TTP、Upshaw-Schulman 症候群、動脈管収縮、ずり応力

### 緒 言

新生児期の溶血性貧血は、赤血球が破壊されることにより貧血や黄疸を呈する疾患群であり、生後早期から出現するが、溶血に伴う高間接ビリルビン血症が核黄疸 (ビリルビン脳症) をひき起こすことがあるため<sup>1)</sup>、速やかに診断と治療を行う必要がある。2022 年の日本小児血液・がん学会の血液疾患症例登録によれば、出生数 77 万に対し、小児期の溶血性貧血は年間 97 例となっており、そのうち新生児溶血性貧血は 12 例であった<sup>2)</sup>。米国では年間、出産 10 万対 3~80 の胎児・新生児溶血性疾患 (hemolytic disease of fetus and newborn : HDFN) 症例があると推定されている<sup>3)</sup>。新生児溶血性貧血の病因は、免疫性のもので非免疫性のものに分かれており、それぞれ多彩な発症機序が存在する (表 1)<sup>4)5)</sup>。

免疫性溶血性疾患の中でも、HDFN と呼ばれるものは、血液型不適合によって胎児の赤血球が破壊される同種免疫性疾患である<sup>6)7)</sup>。特定の赤血球血液型について、抗原陰性の母親が胎児の抗原陽性赤血球により感作されて胎盤通過性 IgG 抗体を生じ、その抗体を介して胎児および新生児の溶血を生じるものである。黄疸を伴い、多くは重篤であり交換輸血 (exchange blood transfusions : ExBT) などを必要とする<sup>6)8)9)</sup>。Rh 不適合と ABO 不適合によるものが代表的である<sup>7)</sup>。これら Rh、ABO 型以外では、母親の赤血球高頻度抗原が陰性である場合、または胎児・新生児の赤血球低頻度抗原が陽性の場合、妊娠または同種血輸血の結果、同種免疫が生じることによって発症する。しかしながら、低頻度抗原のなかには不規則抗体スクリーニングのパネル赤血球に組み込まれていないものがあり、診断に難

1) 防衛医科大学校衛生学公衆衛生学講座

2) 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

3) 奈良県立医科大学輸血部

4) 奈良県赤十字血液センター

5) 奈良県立医科大学法医学

6) 防衛医科大学校分子生体制御学講座

7) 防衛医学研究センター・バイオ情報管理室

8) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

連絡責任者：田中 光信, E-mail : m-tanaka@ndmc.ac.jp

〔受付日：2024 年 6 月 18 日, 受理日：2024 年 9 月 18 日〕

表1 新生児溶血性疾患

免疫性	非免疫性	
	遺伝性	後天性
ABO 不適合		
Rh 不適合	ヘモグロビン異常	感染症 (ヒトバロウイルス感染)
その他の血液型不適合 (Jr (a-), Kg など)	サラセミア	播種性血管内凝固 (DIC)
自己免疫性溶血性貧血	鎌状赤血球症	ビタミン E 欠乏
母体疾患 (SLE, ITP など)	赤血球酵素異常	微小血管内溶血
	G-6PD 異常症	医原性 (ECMO など)
	PK 異常症	
	赤血球膜異常	
	遺伝性球状赤血球症	
	遺伝性楕円状赤血球症	
	VWF 切断酵素異常	
	<b>hTTP/USS</b>	

太字は本稿で取り上げたもの

表2 HDFN に関与する ABO, RhD 血液型以外の血液型

HDFN に関与する血液型	HDFN
Rh17 (D-), K, Ku, k, Js <sup>b</sup> , Jk <sup>a</sup> , Fy <sup>a</sup> , Di <sup>a</sup> , U, p, P <sup>1</sup> k	重篤
E, Kp <sup>a</sup> , Kp <sup>b</sup> , Js <sup>a</sup> , Di <sup>b</sup> , M	重症
C, e, Jk <sup>b</sup> , Fy <sup>b</sup> , S, s, Jr <sup>a</sup> , Kg	軽症

洪することがある。

これらの HDFN は全て直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test : DAT) 陽性の免疫性溶血で、通常いづれも高度の血小板減少は生じない。筆者らはこれらの免疫性溶血とは異なり、DAT 陰性で、新生児期に動脈管内で生じる高ずり応力によって惹起される物理的溶血の機構を最近明らかにした<sup>10)</sup>。これが起こるのは先天性 ADAMTS13 活性欠損症で、通名、遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura : hTTP) あるいは Upshaw-Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome : USS) と呼ばれている<sup>11)</sup>。この新生児期発症の hTTP/USS は HDFN とは異なり、高度の血小板減少が必発である。

本稿では、新生児期発症の溶血性貧血を診る際に見逃すおそれがあるものとして、Kg 血液型による HDFN (以下 Kg-HDFN) による免疫性溶血、また hTTP/USS による非免疫性溶血を挙げて、それぞれ最近の知見を解説する。

## 1. 免疫性溶血/HDFN

### Rh, ABO 血液型と HDFN

HDFN の主たる原因は母児間での Rh, ABO 血液型不適合のいずれかによるものである<sup>12)13)</sup>。欧米では、1960 年代半ば以降、RhD 陰性者に対して予防的抗 D ヒト免疫グロブリン投与が開始されるとともに RhD 型による HDFN (以下 RhD-HDFN) 重症例の発生率は劇的に減少した<sup>14)15)</sup>。日本人の RhD 陰性の頻度は 0.5% と低いが、国内でも抗 D ヒト免疫グロブリンの普及に伴い RhD-HDFN は激減している<sup>16)</sup>。ABO 不適合は全妊娠の 15~

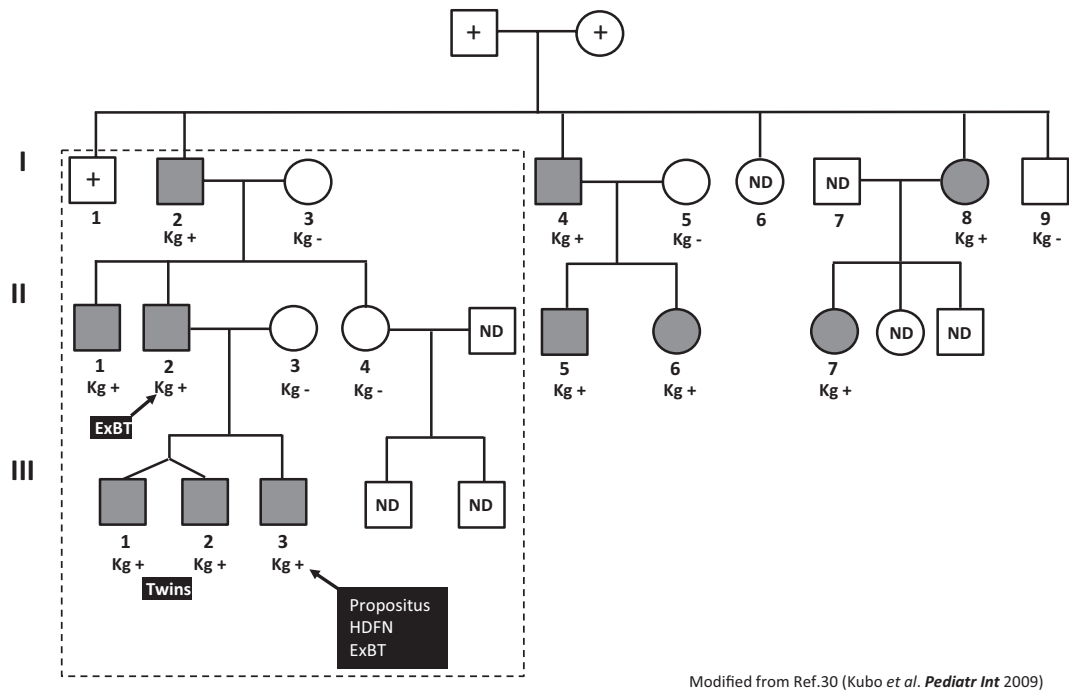
25% に起こるが、胎児・新生児の A 抗原、B 抗原の発現は弱いために、DAT 陽性であっても強い溶血性黄疸を引き起こすことは極めて稀である。国内では HDFN の約 2/3 が ABO 不適合で<sup>17)</sup>、重症化リスクは正期産児よりも早産児が高い傾向にある<sup>18)</sup>。

### Rh, ABO 型以外で、JR 等の既知血液型による HDFN

2023 年 7 月現在、国際輸血学会 (ISBT) では、赤血球上の血液型抗原は 45 システム、約 400 種類とされているが、その中で前記 Rh, ABO 型以外で HDFN に関与する血液型を表 2 に示す。

わが国での妊婦の赤血球不規則抗体のスクリーニング検査では、約 2.5% に何らかの抗体が検出されるが、最も検出されるのは抗 E 抗体で、その他に抗 Fy<sup>a</sup>、抗 Di<sup>a</sup>、抗 Di<sup>b</sup>、抗 Jk<sup>a</sup>、抗 Jk<sup>b</sup>、抗 Jr<sup>a</sup> 抗体などがある<sup>19)</sup>。この中で、抗 Jr<sup>a</sup> 抗体を産生する JR 血液型の Jr(a-) 型は 1970 年に見いだされた白人にはまれな血液型であるが、日本人では比較的多く検出される。1976 年に本邦から抗 Jr<sup>a</sup> による HDFN 症例が報告されたことから臨床的にも注目され、妊婦の不規則抗体のスクリーニングにおいて Jr(a-) 型は重要な高頻度抗原陰性の血液型である<sup>20)</sup>。

2012 年、JR 血液型の責任遺伝子が解明され、この抗原は ABCG2 トランスポーターであることが判明した<sup>21)22)</sup>。その後、ABCG2 遺伝子の解析が進み、Jr(a-) 型と判定された場合においても ABCG2 変異型が多数存在することが報告されている<sup>23)~26)</sup>。抗 Jr<sup>a</sup> を有していても症状は無症状から重度の貧血までさまざまである<sup>27)</sup>。一般に、抗 Jr<sup>a</sup> 抗体による HDFN の症状は軽度の場合が多く、ABO 血液型不適合による HDFN の場合と同等と



Modified from Ref.30 (Kubo et al. *Pediatr Int* 2009)

図1 Kg血液型の家系図

III-3 (発端者) と I-2, I-4, I-8, II-1, II-2, II-5, II-6, II-7, III-1, III-2 はすべて Kg 血液型陽性. III-3 は重篤な HDFN を発症し ExBT を実施. その他 II-2 のみ ExBT を実施している.

されているが、胎児水腫の合併例も報告されており<sup>28)</sup>、注意が必要である。ABCG2 変異は HDFN の重症度に関与する可能性がある。

### Kg 血液型による HDFN (Kg-HDFN) と Kg 血液型の同定

Kg-HDFN は 1986 年に埼玉医科大学の Ichikawa らにより初めて報告された<sup>29)</sup>。この第一家系の発端者は女児で、3 妊 2 産の妊婦から正常分娩にて出生した。生後 24 時間で総ビリルビン (T-Bil) は 20mg/dl と強い溶血性黄疸を呈し、DAT は陽性であった。母の血液型は B 型の RhD 陽性、父は O 型の RhD 陽性で、患児は B 型であったが Rh 血液型は当初同定不能であった。先に生まれた患児の同胞 2 名の血液型は共に B 型の RhD 陽性で、彼らには新生児期重症黄疸の既往はなかった。母の血清と市販パネル赤血球を用いた不規則抗体検査はすべて陰性であり、不規則抗体を同定できなかった。しかし、母の血清は父と患児を含む 3 名の子の赤血球を全て凝集させたことから未知の血液型とし、患者名に由来した Kg 型と命名、国際輸血学会 (ISBT) にて低頻度抗原に 700045 番として登録された。

第 2 家系の発端者も日本人の男児であり、Kubo らによって 2009 年に報告されている<sup>30)</sup>。患児は妊娠 37 週の経産婦から正常分娩で生まれ、生後 5.5 時間で T-Bil が 14.2mg/dl と上昇し、赤血球は  $1.75 \times 10^6$ /ml、ヘモグロビン (Hb) 7.8g/dl と強い溶血性貧血と黄疸を認め、

DAT は陽性であった。血液型は患児、父、母、そして患者の 2 名の兄 (一卵性双生児) の全てが O 型の RhD 陽性であった。そこで、埼玉医科大学から第一家系の患児とその母から赤血球と血清の提供を受け、患児家系 3 世代について凝集法で検査したところ、患児は Kg-HDFN であることが確認された。その後、家族歴を詳細に調査したところ、患児の父も新生児期に重症黄疸で ExBT を受けていることが判明した (図 1)。

この第 2 家系の患児の母から B リンパ球の提供を受け、不活化処理にてヒト型モノクローナル抗体培養株を樹立し、産生された IgG 抗体は OSK46 と命名された。さらに、OSK46 は 2020 年にリコンビナント抗体 (rOSK46) が作製され、筆者ら<sup>31)</sup>はこの rOSK46 を用い血球凝集反応で Kg 陽性と陰性を判別したそれぞれの赤血球膜ゴーストを界面活性剤で可溶化し、rOSK46 を用いて免疫沈殿、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動分離を経て質量分析 (MS) 解析を行った。その結果、rOSK46 と反応する Kg 抗原は赤血球膜を構成する糖タンパク質の一つである RhAG の Lys164Gln (c.490A>C) 変異体であることを明らかにした。Kg 陽性型、即ち Lys164Gln (c.490A>C) 変異体は膜貫通タンパク質の第 3 ループ上で、赤血球膜外に露出した形で溶媒露出状態にあり (図 2)、抗体との親和性が高いことが構造解析の結果明らかとなっている。

さらに日本赤十字社の 5 ブロックの血液センターの



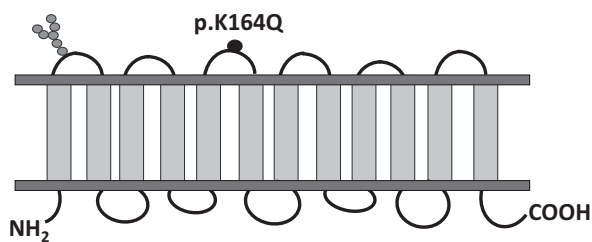


図2 K<sub>g</sub>血液型抗原の分子構造

K<sub>g</sub>血液型抗原はRhAG糖タンパク質の変異体であり、赤血球膜を6回貫通した構造の糖タンパク質で第3ループ上にK<sub>g</sub>血液型抗原となるLys164Gln (c.490A>C)変異が存在する。この変異箇所は赤血球膜外の抗体と反応しやすい位置に存在する。

協力で実施した約29万人の献血者血液のスクリーニング検査の結果、K<sub>g</sub>抗原陽性者の頻度は0.22%であることが示された<sup>31)</sup>。また、抗K<sub>g</sub>は単球貪食能試験により陽性を示したことから、HDFNの原因として臨床的に意義のある抗体であることも改めて確認された<sup>32)</sup>。

2023年、目黒らは10妊3産の妊婦から生まれた第4子、第5子のK<sub>g</sub>-HDFN双生男児例(一絨毛膜二羊膜双胎)を報告しており<sup>33)</sup>、本邦での第3家系となった。第4子は日齢3にT-Bil 15.2mg/dl、第5子は日齢2にT-Bil 14.9mg/dlとなり、黄疸の増強を認めた。第4子は日齢9, 13, 24, および25に母親血漿を用いたクロスマッチで適合となった赤血球製剤を計4回輸血、光線療法を日齢20まで間欠的に行いT-Bilは緩徐に低下した。また、第5子は日齢2に高張アルブミン、日齢9, 10, 24, および25に母親血漿を用いたクロスマッチで適合となった赤血球製剤を計4回輸血し、日齢27まで間欠的な光線療法を実施してT-Bilは緩徐に低下した。さらに、2024年には佐々木らが、5妊5産の妊婦から生まれた第6子の男児をK<sub>g</sub>-HDFN患者として報告しており<sup>34)</sup>、本邦第4家系目となっている。

しかし、このK<sub>g</sub>抗原は低頻度抗原であり、現行の不規則抗体スクリーニング検査に含まれていないことから診断に難渋する。免疫性溶血性貧血で病因が不明の場合、K<sub>g</sub>-HDFNも念頭に置いて診療にあたる必要がある。

## 2. 非免疫性溶血

非免疫性溶血性貧血には、遺伝性(先天性)のものと後天性のものがあるが、近年、遺伝性溶血性貧血の診断において遺伝子パネルによる網羅的遺伝子解析が行われるようになり、大きく発展している<sup>35)</sup>。遺伝性溶血性貧血は単一遺伝病であり、赤血球膜蛋白、ヘモグロビン、および酵素の異常によるとされており<sup>35)~37)</sup>、遺伝子パネルには次に述べるhTTPは含まれていない。

hTTPでは、生じた血栓により機械的に赤血球が破壊されることから血栓性微小血管障害の側面を有しており、新生児溶血性貧血のなかで特異な位置を占めている。

### hTTP/Upshaw-Schulman 症候群 (USS)

hTTP/USSは超巨大分子のvon Willebrand因子(UL-VWF)の特異的切断酵素であるADAMTS13活性を先天的に欠損している<sup>38)</sup>。常染色体潜性遺伝を示し、ヘテロ接合体の保因者はADAMTS13活性が正常の約50%以下であるが、症状は一般に潜伏性である。hTTP/USSの発生頻度は人口比0.5~2.0/10<sup>6</sup>と報告されているが、最近イタリアの研究者がゲノム解析により、その頻度は人種によって異なり、少なくとも現在の10倍以上と報告している<sup>39)</sup>。

hTTP/USSの臨床症状は年齢に応じて概ね以下の4期に分けられる<sup>40)</sup>。[1]新生児期：通常、満期・正常分娩で出生するが、生後間もなく患者の約40%が重篤な溶血性黄疸、血小板減少を起こす。DAT陰性で、原因不明の溶血性貧血と診断されExBTが実施されている症例が多い。[2]小児期：風邪などの些細な感染症に伴い、血小板減少を起こす。溶血などの強い症状を示す場合もあるが、軽ないし中等度の血小板減少で回復することもある。反復経過をたどるので、「慢性ITP」の診断を受けている例もしばしばある。潜在性のステルス血栓症を合併する例も見られる<sup>41)</sup>。[3]成人期：女性の場合、妊娠するとほぼ全例で重篤な血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)症状を呈する。これを契機にhTTP/USSの正確診断がなされる症例が多い。[4]中年以降：40歳以降は加齢と共に、血中von Willebrand factor(VWF)量が若年時の約1.5倍に上昇するのでTTP発作を発症しやすい。定期健康診断では軽ないし中等度の血小板減少を指摘されることがあるが、自然回復することもあるので、看過していると、突然性TTP発作や、心臓、脳、腎臓などの血栓症を発症することがある(図3)。

### 新生児期発症 hTTP/USS

新生児期発症のhTTPはオランダのMonnensらによって1967年に初めて報告された<sup>42)</sup>。患者は女児で血液型O型のRhD陽性で、同じ両親から生まれた第4子であったが、生後間もなく重症溶血性黄疸と血小板減少症を発症した。抗グロブリン試験の結果は記載されていないが、母親の血液型はO型のRhD陰性で、RhD-HDFNを疑い、2日間のExBTで救命された。しかし、その後も断続的に貧血と血小板減少を認め、生後9カ月で死亡した。剖検では、全身の臓器の微小血管に血栓があり、死後診断はTTPであった。

筆者らは2001年にいずれも新生児期にDAT陰性の重症溶血性貧血と血小板減少を呈し、ExBTで救命されてUSSと臨床診断された3家系3名の患者とその家族

### 新生児期

- 患者の約40%
- 重症溶血性黄疸
- 交換輸血

### 成人期

- 妊娠
- TTP発作必発

### 中年以降

- 健康診断で血小板減少指摘、中等度？
- 突然の脳、心臓血栓症

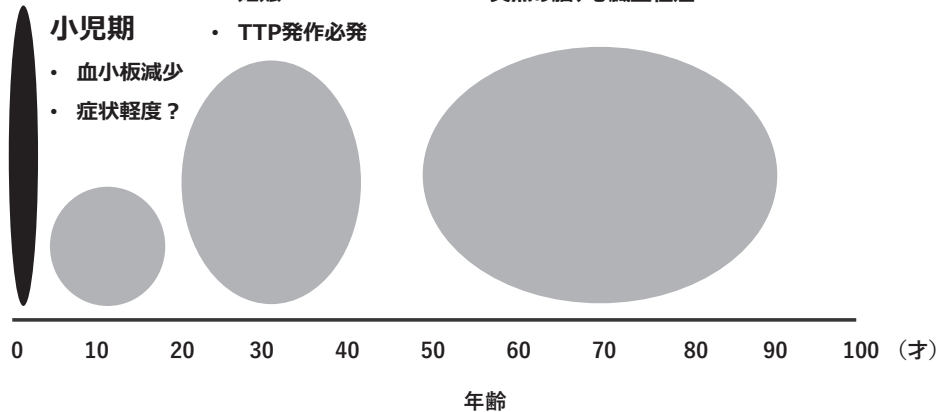


図3 遺伝性 TTP/Upshaw-Schulman syndrome (USS) の Natural history (自然史)

hTTP/USS の患者の血栓症エピソードをイラスト図として表現したものである。新生児期：生後数時間で、重症溶血性黄疸で発症する例が全体の 35～40% がある。ExBT で症状が一旦落ち着くので、原因不詳であるが、HDFN と誤診されることがある (本文参照)。小児期：感冒などの些細な感染症が引き金となり血小板減少をきたす。血尿などの溶血発作を併発することもあるが、一般に症状が軽い場合が多い。また血小板減少のエピソードを反復するので、「慢性 ITP」と誤診される患者も多い。時に無症状の「ステルス血栓症」が MR 検診などで発見されることがある。成人期：特に女性の場合に症状が顕著で、妊娠するとほぼ 100% の患者が TTP を発症する。発症時期は妊娠早期から中期と前半が殆どで、最初は血小板減少から始まる。小児期に「ITP」の誤診を受けている患者が多いので、産婦人科医がこれを信じて最初は ITP の治療を実施し、その間に意識消失などの神経症状が現れ、急遽 TTP 治療に切り替える例が過去に多数見られた。中年以降：加齢によって、血漿 VWF 濃度は青年期の約 1.5 倍に上昇する。これにて VWF 依存性血小板凝集は亢進する環境となる。健康診断で血小板減少を指摘されることもあるが、自然回復することもある。しかし、時に突然、脳や心臓に致死的な血栓症を生じる。

の VWF 特異的切断酵素 (VWF-CP) 活性を測定し、本症が常染色体潜性遺伝であることを報告した<sup>11)</sup>。間もなく、Levy らは VWF-CP は ADAMTS13 であり、hTTP は ADAMTS13 遺伝子の二遺伝子変異によって起こることを示し、これは USS と同一のものであると述べた<sup>43)</sup>。

現在までに、hTTP/USS のコホート解析が行われている 5 つの国際レジストリーで、それぞれの登録患者数と、新生児期発症の重症溶血性黄疸で ExBT を実施した数とその割合は以下のように、レジストリー間で大きな差が見られる。日本 (25/70 [35.7%], 2023 年)、ノルウェー (9/18 [50%], 2015 年)、フランス (14/56 [25%], 2018 年)、英国 (4/73 [5.4%], 2019 年)、そしてスイスの国際レジストリー (36/87 [41.4%], 2021 年)<sup>10)</sup>。このようにレジストリー間において、新生児期の発症比率が大きく異なる理由として、日本人やアジア人は RhD 陰性者が人口の 0.5～0.6% と低く、白人や黒人は 15～20% と高いため、日本人の場合、「DAT 陰性の HDFN」では、非免疫性の溶血機序を検討する中で USS の臨床診断が疑われるが、欧米人ではオラン

ダの Monnens らの報告<sup>42)</sup>から想定されるように、「DAT 陽性で RhD-HDFN」の診断名の中に hTTP/USS が潜在していた可能性が高いと考えられる。この推論を裏付けるものとして、日本では ADAMTS13 が発見された 2001 年以前から、数多くの USS 症例が上記のように臨床診断されてきた。

#### 新生児期発症 hTTP/USS の病態生理

この説明には新生児特有の生理的環境を考慮する必要がある。筆者らの経験を基に紹介する。まず、hTTP/USS の新生児期発症の「鍵」になるのは胎児期の「動脈管」である。動脈管は本来、胎児期の肺呼吸が始まっていない時期に、肺動脈に向かう血液を大動脈にバイパスする作用を担う。出生して肺呼吸が始まると、肺動脈血は左右の肺に向かうため、肺動脈圧は急激に低下する。これにて大動脈の血流は動脈管を通過して一部が肺動脈に流れる。

すなわち、胎児期の右→左シャントが生後は左→右シャントに切り替わる。この時に流入する高酸素血の O<sub>2</sub> は動脈管の血管平滑筋を収縮させる。一方、胎児期

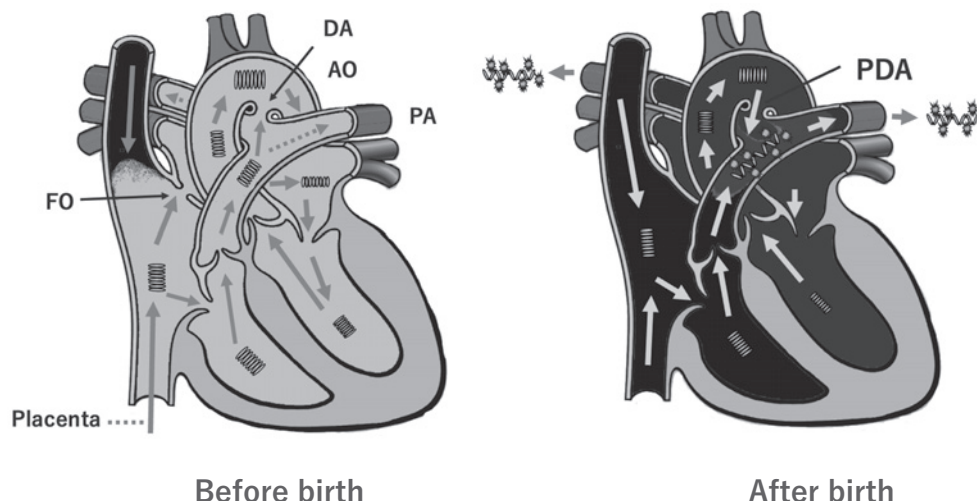


図4 hTTP/USS患者：出生前後での心臓の血行動態変化と、動脈管開存症（PDA）の併発で生じる高ずり応力下のVWF依存性血小板凝集

**出生前（左図）：**正常およびhTTP/USSの胎児では、胎盤から供給される高酸素血が静脈還流とともに右心房に流れ込む。次に血液は卵円孔（FO）と右心室の両方を通して全身循環に入る。FOは血流をバイパスして血圧低下に寄与し、血液は肺動脈（PA）から動脈管（DA）を通して大動脈（AO）に流れ、低ずり応力環境を作る。

**出生後（右図）：**出生直後に肺呼吸が始まり、肺への血流量が増加し、DAを通る血流方向が逆転する。AOからPAへの高酸素血の流入は、胎盤由来の血漿PGE<sub>2</sub>レベルの低下と共にDAを収縮させ、この中で高ずり応力を生じる。PDAの患者はこの状態が持続されるので、VWF依存性血小板凝集や血栓が誘発され、血小板減少症も起こる。血小板凝集塊は肺微小血管を閉塞し、物理的溶血を引き起こす。また生じた遊離ヘモグロビンは血管拡張性の一酸化窒素（NO）を吸収し、肺高血圧症を引き起こす。

にはプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は主に胎盤のリン脂質が分解されて生成されるが、この反応を促進するのはCyclooxygenase (COX) である。PGE<sub>2</sub>は血管平滑筋の受容体に作用して、細胞内のcAMPを上昇させ、そのシグナルを介して平滑筋の弛緩を促す作用があるため、PGE<sub>2</sub>低下は血管平滑筋を収縮させる。即ち、「O<sub>2</sub>濃度上昇」と「PGE<sub>2</sub>濃度低下」は協調して動脈管を収縮させ、その閉鎖を誘導する。正常新生児の場合、動脈管閉鎖は12～24時間で完結するが、閉鎖せずに、生後も開存する状態のものがあり、これが動脈管開存症(Patent Ductus Arteriosus : PDA)である<sup>44)~47)</sup>。PDAの頻度は成熟児の場合1/2,000出生と言われている。筆者ら<sup>48)</sup>はhTTP/USSにPDAを合併した超希少な症例を発見し、この患者が生後29日以内に、新生児期重症黄疸に加えて計3回の溶血発作を反復していることから、その薬物療法と外科的治療の経過から後方視的に以下の説明を可能とした<sup>10)</sup>。

すなわち、生後間も無く動脈管は急激に収縮し閉鎖するが、本患者はhTTP/USSにPDAを合併していたために、動脈管は完全閉鎖せず、狭窄した動脈管内で高ずり応力が生じ、UL-VWFMの分子型は球型から進展型（活性型）に変化した。このため血小板過凝集が起こり、形成された微小血栓は溶血の原因となると同

時に、肺毛細血管を閉塞し肺高血圧を生じた（TTP発作1回目）。ExBTで一旦回復するもPDAがあると心負荷増大にて心不全を生じ、これにて生じた低酸素血は血管内皮細胞からのUL-VWFM放出を促し2回目の発作を引き起こしたが、O<sub>2</sub>供給で回復した（TTP発作2回目）。その後PDA閉鎖目的で投与したCOX阻害剤でPGE<sub>2</sub>は低下し、3度目の溶血発作を生じた（TTP発作3回目）。そして、血漿輸注後に外科的にPDAを閉鎖し溶血発作は停止した（図4）。

1989年にKatzら<sup>49)</sup>は、妊娠20～35週の中絶及び早産胎児のheel cutで得られたEDTA血漿にて、胎児の全例がUL-VWFMを有していること、一方で、分娩直後にはUL-VWFMが急激に消失することを示した。即ち、通常の妊娠経過中にはUL-VWFMが存在するにもかかわらず血栓症を起こすことは無いことを示す。この理由は長く不明であったが、上記のPDAを合併したhTTP/USSの稀有症例の解析から、以下のことが明らかにされた。即ち、胎児期は動脈管が開存しているため、循環系が低ずり応力下であり、VWF依存性血小板凝集は生じない。しかし、生直後に急激に縮小する動脈管の中で生じる高ずり応力によって、成熟児ではUL-VWFMがADAMTS13で瞬時に分解される。



## 結 語

新生児期の重症溶血性貧血については、既知の血液型不適合によるものはExBTなどその治療法が確立されている。一方、まれな血液型による新たな血液型不適合のHDFNや出生後の狭小化動脈管で生じる高ずり応力によって生じる物理的溶血の病態も明らかになってきた。hTTP/USSについては、今後ADAMTS13製剤による治療の可能性<sup>50)</sup>もあり、核黄疸発症予防の観点からExBTを中心とした輸血医療について病因により再考を必要とする時代となってきた。本稿が、新生児期重症溶血性貧血に遭遇した時に確定診断の一助となれば幸いである。

著者のCOI開示：共著者である藤村吉博、櫻井嘉彦、谷 慶彦は日本赤十字社の職員である。藤村吉博はADAMTS13-act-ELISAの特許権者である。

謝辞：K<sub>g</sub>血液型の同定についてご協力いただいた下記の方々に、この場を借りまして深謝致します(敬称略、所属はいずれも当時)。

椿 和央(近畿大学奈良病院)、高橋順子と高橋英夫(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)、安居輝人(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)、小笠原健一(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)。

## 文 献

- 1) 西久保敏也：溶血性疾患。周産期医, 51: 775—778, 2021.
- 2) 日本小児血液がん学会, 学術調査委員会：疾患登録2022年診断症例集計。  
[https://www.jspho.org/disease\\_record.html](https://www.jspho.org/disease_record.html)(2024年8月現在).
- 3) Delaney M, Matthews DC: Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015: 146—151, 2015.
- 4) 大戸 齊：血液型(赤血球型)母児不適合妊娠, 小児輸血学, 中外医学社, 東京, 2006, 84—100.
- 5) Chaundhary N, Jassar R, Singh R: Neonatal anemia. *Newborn*, 1: 263—270, 2022.
- 6) Hall V, Vadakekut ES, Avulakunta ID: Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491355> (2024/8 accessed).
- 7) Myle AK, Al-Khattabi GH: Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. *Pediatric Health Med Ther*, 12: 491—498, 2021.

- 8) de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, et al: Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnancy Childbirth*, 23: 12, 2023.
- 9) Wagle S: Hemolytic disease of the newborn. <https://emedicine.medscape.com/article/974349-overview?form=fpf> (2024/8 accessed).
- 10) Fujimura Y: Hereditary TTP/Upshaw-Schulman syndrome: the ductus arteriosus controls newborn survival. *Int J Hematol*, 119: 532—540, 2024.
- 11) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al: Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*, 74: 101—108, 2001.
- 12) Levine P, Katzin E, Burham L: Isoimmunization in pregnancy: Its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *JAMA*, 116: 825—827, 1941.
- 13) Keenan H, Pearse WH: Transplacental Transmission of Fetal Erythrocytes. *Am J Obstet Gynecol*, 86: 1096—1098, 1963.
- 14) de Haas M, Finning K, Massey E, et al: Anti-D prophylaxis: past, present and future. *Transfus Med*, 24: 1—7, 2014.
- 15) Dean L: Hemolytic disease of the newborn, National Center for Biotechnology Information (US), Hemolytic disease of the newborn, 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2266/> (2024/8 accessed).
- 16) 大戸 齊：新生児溶血性疾患と母児免疫, 輸血学 改訂第4版, 中外医学社, 東京, 2018, 606—613.
- 17) 宮崎澄雄, 古賀広幸, 赤塚順一, 他：小児溶血性貧血の全国調査成績. 日小血液学会誌, 6: 437—440, 1992.
- 18) 「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班：早産児ビリルビン脳症(核黄疸)診療の手引き, 日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業, 2020, 10.
- 19) 大戸 齊：新生児溶血性疾患と母児免疫, 輸血学 改訂第3版, 中外医学社, 東京, 2004, 511—527.
- 20) 稲岡千佳子, 矢原 健, 安井昌博：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. 日輸血細胞治療学会誌, 59: 486—491, 2013.
- 21) Saison C, Helias V, Ballif BA, et al: Null alleles of ABCG2 encoding the breast cancer resistance protein define the new blood group system Junior. *Nat Genet*, 44: 174—177, 2012.
- 22) Zelinski T, Coghlan G, Liu XQ, et al: ABCG2 null alleles define the Jr(a-) blood group phenotype. *Nat Genet*, 44: 131—132, 2012.

- 23) Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al: Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*, 1: 5—11, 2009.
- 24) Tanaka M, Kamada I, Takahashi J, et al: Defining the Jr (a-) phenotype in the Japanese population. *Transfusion*, 54: 412—417, 2014.
- 25) Higashino T, Takada T, Nakaoka H, et al: Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open*, 3: e000464, 2017.
- 26) Toyoda Y, Matsuo H, Tanaka M, et al: Biochemical characterization of Jr(a-) blood type-related ABCG2 variants: Arg147Trp and Ser572Arg disrupt the plasma membrane localization of ABCG2. *Transfusion*, 64: 412—414, 2024.
- 27) Katsuragi S, Ohto H, Yoshida A, et al: Anemic Disease of the Newborn With Little Increase in Hemolysis and Erythropoiesis Due to Maternal Anti-Jr(a): A Case Study and Review of the Literature. *Transfus Med Rev*, 33: 183—188, 2019.
- 28) 前田美和, 西田幸世, 辻内智美, 他: 低力価抗 Jr(a) 抗体を有する母体より出生した胎児水腫の1例 その慢性溶血性貧血症と左心低形成合併についての考察を加えて. *日輸血会誌*, 40: 95—100, 1994.
- 29) Ichikawa Y, Sato C, McCreary J, et al: Kg, a new low-frequency red cell antigen responsible for hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang*, 56: 98—100, 1989.
- 30) Kubo S, Takahashi J, Yoshizawa H, et al: Male newborn with anti-Kg antibody-induced hemolytic disease of the newborn. *Pediatr Int*, 51: 582—584, 2009.
- 31) Tanaka M, Abe T, Minamitani T, et al: The Kg-antigen, RhAG with a Lys164Gln mutation, gives rise to hemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol*, 191: 920—926, 2020.
- 32) Tanaka M, Horikawa T, Kusumi T, et al: Anti-Kg antibodies induce monocyte phagocytosis of the red blood cells. *Transfusion*, 61: 3050—3051, 2021.
- 33) 目黒冬樹, 伊藤正一, 荻山佳子, 他: 抗 Kg (Anti-Katagiri) による新生児溶血性疾患 (HDN) を発症した双生児. *日輸血細胞治療会誌*, 69: 305, 2023.
- 34) 佐々木哲也, 伊藤正一, 荻山佳子, 他: 交換輸血を施行した抗 Kg (Katagiri) による新生児溶血性疾患の一症例. *日輸血細胞治療会誌*, 70: 286, 2024.
- 35) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 他: 新生児の遺伝性溶血性貧血 遺伝子診断の臨床的意義. *臨床血液*, 61: 484—490, 2020.
- 36) Beris P, Picard V: Non-immune Hemolysis: Diagnostic Considerations. *Semin Hematol*, 52: 287—303, 2015.
- 37) Haley K: Congenital Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*, 101: 361—374, 2017.
- 38) Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, et al: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*, 118: 529—546, 2023.
- 39) Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I, et al: Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. *Blood*, 142 (Suppl 1): 693, 2023.
- 40) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*, 9 (Suppl 1): 283—301, 2011.
- 41) Tanabe S, Fujimura Y, Lammle B, et al: Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions. *Int J Hematol*, 112: 603—604, 2020.
- 42) Monnens LA, Retera RJ: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. *J Pediatr*, 71: 118—123, 1967.
- 43) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 413: 488—494, 2001.
- 44) Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*, 90: 1291—1335, 2010.
- 45) Jain A, Mohamed A, Kavanagh B, et al: Cardiopulmonary Adaptation During First Day of Life in Human Neonates. *J Pediatr*, 200: 50—57 e52, 2018.
- 46) Parkerson S, Philip R, Talati A, et al: Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Front Pediatr*, 8: 590578, 2020.
- 47) Schneider DJ, Moore JW: Patent ductus arteriosus. *Circulation*, 114: 1873—1882, 2006.
- 48) Fujimura Y, Lammle B, Tanabe S, et al: Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Adv*, 3: 3191—3195, 2019.
- 49) Katz JA, Moake JL, McPherson PD, et al: Relationship between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma. *Blood*, 73: 1851—1858, 1989.
- 50) Stubbs MJ, Kendall G, Scully M: Recombinant ADAMTS13 in Severe Neonatal Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 387: 2391—2392, 2022.



## DIAGNOSTIC PITFALLS OF HEMOLYTIC ANEMIA DURING THE NEWBORN PERIOD : FETO-MATERNAL KG-BLOOD TYPE INCOMPATIBILITY AND HEREDITARY TTP/UPSHAW-SCHULMAN SYNDROME

*Mitsunobu Tanaka*<sup>1)</sup>, *Yoshihiro Fujimura*<sup>2)3)</sup>, *Yoshihiko Sakurai*<sup>4)5)</sup>, *Hirotaaka Matsuo*<sup>6)7)</sup>  
and *Yoshihiko Tani*<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, National Defense Medical College

<sup>2)</sup>Japanese Red Cross Kinki Block Blood Center

<sup>3)</sup>Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

<sup>4)</sup>Japanese Red Cross Nara Blood Center

<sup>5)</sup>Department of Legal Medicine, Nara Medical University

<sup>6)</sup>Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College

<sup>7)</sup>Department of Bioinformation Management, National Defense Medical College Research Institute

<sup>8)</sup>Japanese Red Cross Central Blood Institute

### **Keywords:**

maternal-fetal Kg blood group incompatibility, thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw-Schulman syndrome, arterial vasoconstriction, shear stress

---

©2024 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>