

RhD 陰性産科危機的出血に RhD 陽性血大量輸血後抗 D 抗体産生と溶血を来した 1 例

笠畑 滲¹⁾ 餅原 愛¹⁾ 宮元 珠華¹⁾ 外室 喜英¹⁾ 江口奈津希¹⁾
濱田 朋紀²⁾ 太崎友紀子²⁾ 小林 裕明²⁾ 中村 達郎¹⁾ 濱田平一郎¹⁾
古川 良尚¹⁾

危機的出血への対応ガイドラインでは、抗 D 抗体を保有しない RhD 陰性患者に対し RhD 陽性血の使用を許容しているが、妊娠可能年齢女性での報告は極めて少ない。

今回我々は、30 歳代 RhD 陰性女性が、帝王切開後に羊水塞栓症を発症し、ショック状態から心停止に至ったが、RhD 陽性血を含む大量輸血 [赤血球製剤 (RBC) 74 単位 (内 RhD 陽性 66 単位)、血漿製剤 (FFP) 84 単位 (内 RhD 陽性 80 単位)、血小板製剤 (PC) 60 単位 (全て RhD 陽性)]、および RhD 陽性院内血 27.5 単位に加え、フィブリノゲン製剤 18g を投与し、救命し得た症例を経験した。第 26 病日に新規に抗 D 抗体が出現し、第 31 病日に遅発性溶血性輸血反応 (DHTR) のピークを認めたが、その後は改善し、第 42 病日に退院した。

RhD 陰性女性における産科危機的出血時には RhD 陽性血輸血が救命に有効である一方、抗 D 抗体産生および DHTR のリスクを伴うことを示した。救命後は抗体スクリーニングや溶血マーカーの経時的評価が不可欠である。また、院内血は日本赤十字社による血液製剤 (日赤血) の供給逼迫時に有効な補充手段となり得ることを示した。

キーワード：産科危機的出血, RhD 不適合輸血, 大量輸血, 遅発性溶血性副反応

はじめに

「危機的出血への対応ガイドライン」¹⁾では、RhD 陰性患者で抗 D 抗体が陰性の場合、RhD 陽性血の使用を認めている。しかし、妊娠可能年齢女性に対する実臨床での経験は乏しい。また、RhD 陰性患者に RhD 陽性血輸血後の遅発性溶血性副反応 (delayed hemolytic transfusion reaction : DHTR) の出現時期を詳細に検討した報告も少ない。さらに日本赤十字社による血液製剤 (日赤血)、特に血小板製剤 (platelet concentrate : PC) の供給が間に合わない場合には、院内採血血液 (院内血) の使用が検討され得るが、感染症リスクや輸血後移植片対宿主病 (transfusion-associated graft-versus-host disease : TA-GVHD) 予防の観点から、使用は極めて限定的である²⁾。今回我々は、産科危機的出血 RhD 陰性女性に対し、RhD 陽性血および院内血を輸血し、その後の抗 D 抗体産生および DHTR の経過を詳細に観察し得た症例を報告する。

症 例

患 者：30 歳代女性。初回妊娠・初回分娩。妊娠 39 週。児は RhD 陽性。出血性疾患の既往なし。

現病歴：前医で分娩停止のため緊急帝王切開を施行されたが、術後出血が持続しショック状態となり、自己血 200ml を輸血後、当院へ搬送された。前医での出血量は 1,906ml であり、血液型は A 型 RhD 陰性、不規則抗体陰性であった。当院到着 1 時間前の検査では、Hb 6.5g/dl、フィブリノゲン <50mg/dl、D-dimer 22.4 μg/ml であった。

経 過：当院到着時、意識レベルは Glasgow Coma Scale E1V2M1、血圧測定不能、脈拍 120 回/分であり、腹部超音波検査で腹腔内出血を認めた。到着後にフィブリノゲン製剤 3g を投与し、その後の検査結果を表 1 に示す。まもなく心停止に至ったため、蘇生を行いながら V-A extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を導入し、心停止から 22 分後に自己心拍再開を認めた。

輸血用血液製剤の院内在庫は、赤血球製剤 (red blood

1) 鹿児島大学病院輸血・細胞治療部

2) 鹿児島大学病院産科、婦人科

連絡責任者：古川 良尚, E-mail : furukawy@ab.auone-net.jp

〔受付日：2025 年 10 月 1 日, 受理日：2025 年 12 月 19 日〕

表1 当院到着時の検査結果

血液検査			
	結果	院内基準値	単位
Hb	3.3	11.6 ~ 14.8	g/dl
PLT	14	15.8 ~ 34.8	$\times 10^4/\mu\text{l}$
凝固検査			
	結果	院内基準値	単位
PT	23	80 ~ 120	%
APTT	115.9	24.0 ~ 39.0	秒
FIB	95	200 ~ 400	mg/dl
AT	69	80 ~ 130	%
血漿 FDP	270.6	<5.0	$\mu\text{g/ml}$
PT-INR	3.08		
生化学検査			
	結果	院内基準値	単位
AST	102	13 ~ 30	U/l
ALT	93	7 ~ 23	U/l
LD	253	124 ~ 222	U/l
BUN	8.4	8.0 ~ 20.0	mg/dl
CREA	0.76	0.46 ~ 0.79	mg/dl
ガス分析			
	結果	院内基準値	単位
pH	6.877	7.35 ~ 7.45	
乳酸	20.0	0.4 ~ 2.2	mmol/l
輸血検査			
血液型	A 型 RhD 陰性 (D 陰性確認試験実施済)		
Rh 式血液型	dCcEe		
不規則抗体スクリーニング	陰性		

cells : RBC) は全て RhD 陽性血であり, 血漿製剤 (fresh frozen plasma : FFP) は A 型 RhD 陰性血 4 単位を除き RhD 陽性血であったため, 鹿児島県赤十字血液センターに保管されていた全 RhD 陰性血 (A 型 RhD 陰性 RBC 4 単位, O 型 RhD 陰性 RBC 4 単位) を発注した。

救急外来では RBC 20 単位 (O 型 RhD 陽性 16 単位, A 型 RhD 陰性 4 単位), FFP 12 単位 (AB 型 RhD 陽性 6 単位, A 型 RhD 陰性 2 単位, A 型 RhD 陽性 4 単位) を輸血した。

当院到着 70 分後から緊急開腹術を施行し, 手術中の輸血量は RBC 54 単位 (A 型 RhD 陽性 50 単位, O 型 RhD 陰性 4 単位), FFP 72 単位 (A 型 RhD 陽性 70 単位, A 型 RhD 陰性 2 単位) であった。止血のため子宮摘出術を行い, 術中に血小板数が $1.8 \text{ 万}/\mu\text{l}$ まで低下したため, A 型 RhD 陽性 PC 30 単位を輸血し, 一時 $8.0 \text{ 万}/\mu\text{l}$ まで上昇したが, 再度 $3.2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ まで低下したため, AB 型 RhD 陽性 PC 10 単位を追加輸血した (図 1)。腹腔内出血はセルセーバーで回収・返血し, トラネキサム酸 $1,000 \text{ mg}$, フィブリノゲン製剤 15 g を投与した結果, フィブリノゲン値は 225 mg/dl まで改善したが PT 44%, APTT 51.2 秒と延長を認め, 出血は持続し, ICU

へ入室した。手術終了時の Hb は 9.6 g/dl , 血小板数 $5.0 \text{ 万}/\mu\text{l}$ であった。

ICU 入室後も出血が続き, PC 20 単位 (A 型 RhD 陽性 10 単位, B 型 RhD 陽性 10 単位) を輸血中に血小板数 $4.6 \text{ 万}/\mu\text{l}$ となり, さらに Hb 4.4 g/dl , フィブリノゲン 136 mg/dl まで低下した。九州圏内では異型 PC の入手も困難であったため, 院内採血による A 型 RhD 陽性全血 27.5 単位 (1 単位 = 200 ml 換算で, 13 名から各 400 ml , 1 名から 300 ml を採血) を輸血した。院内血は白血球除去を行わず, Gamma Cell で 25 Gy 照射を行い, Rad-Sure で照射確認後, 交差適合試験を行った。患者家族に説明・同意を得て使用し, その後止血が得られた。輸血の詳細を表 2 に, 当院到着後 11 時間までの輸血および検査値の推移を図 1 に示す。摘出子宮の病理所見で, 胎児成分と考えられる角化物を血管内に認め, 子宮型羊水塞栓症と診断された。

抗 D 抗体の産生および DHTR の経過 (図 2)

第 18 病日より Hb の低下を徐々に認め, 抗 D 抗体は陰性であったが, 抗 Le^a 抗体が検出され, 直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test : DAT) は陰性であった。第 26 病日に新規に抗 D 抗体が検出され, 抗 Le^a 抗体も併存し, DAT 陽性, 総ビリルビン 1.8 mg/dl , LD $1,025 \text{ U/l}$ であった。第 31 病日に総ビリルビン 3.1 mg/dl , LD $2,316 \text{ U/l}$ まで上昇したが, その後は改善傾向を示し, RhD 不適合輸血による DHTR が強く示唆された。溶血のピーク時に Hb が 6.7 g/dl まで低下したため, 第 29・32 病日に A 型 RhD 陰性 RBC を各 4 単位輸血した。第 41 病日に Hb 10.9 g/dl , 総ビリルビン 1.1 mg/dl , LD 600 U/l まで改善し, 第 42 病日に退院した。TA-GVHD は認めず, 輸血後 5 カ月時点での HBV DNA 定量, HCV コア抗原, HIV 抗体は陰性で, 輸血後感染症は認めなかった。

考 察

RhD 陰性患者に対する RhD 陽性血輸血について, 「危機的出血への対応ガイドライン」¹⁾ では, RhD 陰性血が確保できない場合には救命を最優先し, RhD 陽性血の使用を容認している。また, American Association of Blood Banks (AABB) の Association Bulletin においても, 輸血が救命に必要で, RhD 陰性血が入手できない場合には, 妊娠可能年齢女性であっても RhD 陽性血の使用を躊躇すべきではないと記載されている³⁾。

RhD 抗原への曝露を軽減するためには, 可能な限り RhD 陰性 RBC への切り替えが望ましい。しかし, 鹿児島県赤十字血液センターにおける RhD 陰性 RBC の在庫は A 型および O 型が各 4 単位のみで, 九州内でのセンター間輸送は陸路に限られる。そのため, 他センターに RhD 陰性 RBC の在庫があったとしても, 当院で輸

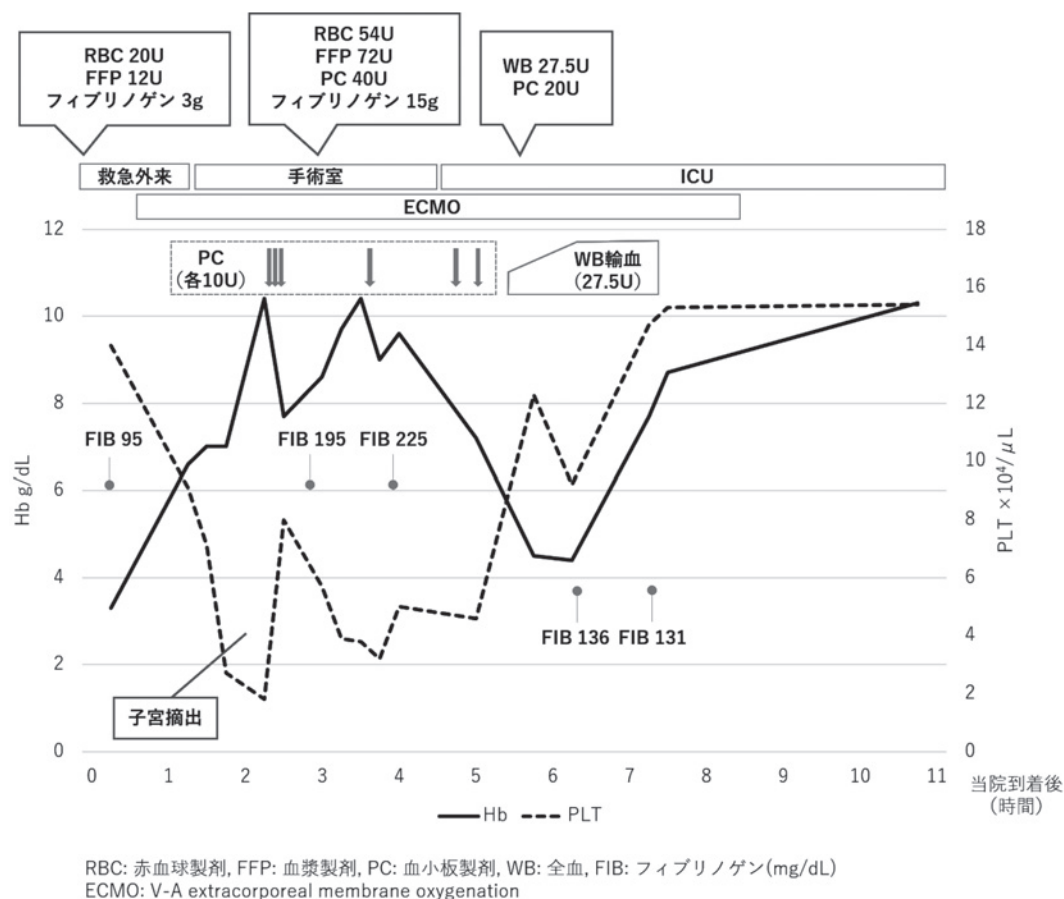


図1 当院到着後11時間までの輸血および検査値の推移

表2 輸血の詳細

	救急外来	手術室	ICU	総量
RBC	O (+) 16U A (-) 4U	A (+) 50U O (-) 4U		74U
FFP	AB (+) 6U A (-) 2U A (+) 4U	A (+) 70U A (-) 2U		84U
PC		A (+) 30U AB (+) 10U	A (+) 10U B (+) 10U	60U
WB			A (+) 27.5U	27.5U
フィブリノゲン製剤	3g	15g		18g

RBC：赤血球製剤，FFP：血漿製剤，PC：血小板製剤，WB：全血，U：単位

血可能となるまでには5時間以上を要すると考えられた。さらに本例の対応は夜間に行われており，迅速なRhD陰性RBCの確保は困難であった。本例では，当院到着後1時間以内にRBC20単位を使用し，その後緊急手術を要しており，RhD陰性RBCへの切り替えは現実的には困難であった。またセルセーバー血の返血も行ったが，すでに循環血液相当量のRhD陽性RBCを輸血しており，RhD抗原曝露の軽減としての意義は乏しいと考えられた。

RhD陰性者にRhD陽性血を輸血した場合，抗D

抗体産生およびDHTRの発生時期は臨床的に注目すべき点である。若年女性受血者における抗D抗体産生率について，Yazerらは年齢により同種免疫の発生率に差があることを示し，妊娠可能な年代では15～17歳で6.6～36.4%，8～49歳では7.8～42.7%と幅広いことが報告されている⁴⁾。RhD陰性者へのRhD陽性赤血球輸血後の報告を表3に示す。Gonzalez-Porrasら⁵⁾の前向き研究では，RhD陰性患者にRhD陽性赤血球を輸血した159例中34例(21.4%)で抗D抗体が産生され，検出までの中央値は41日であったと報告している。しかし溶血

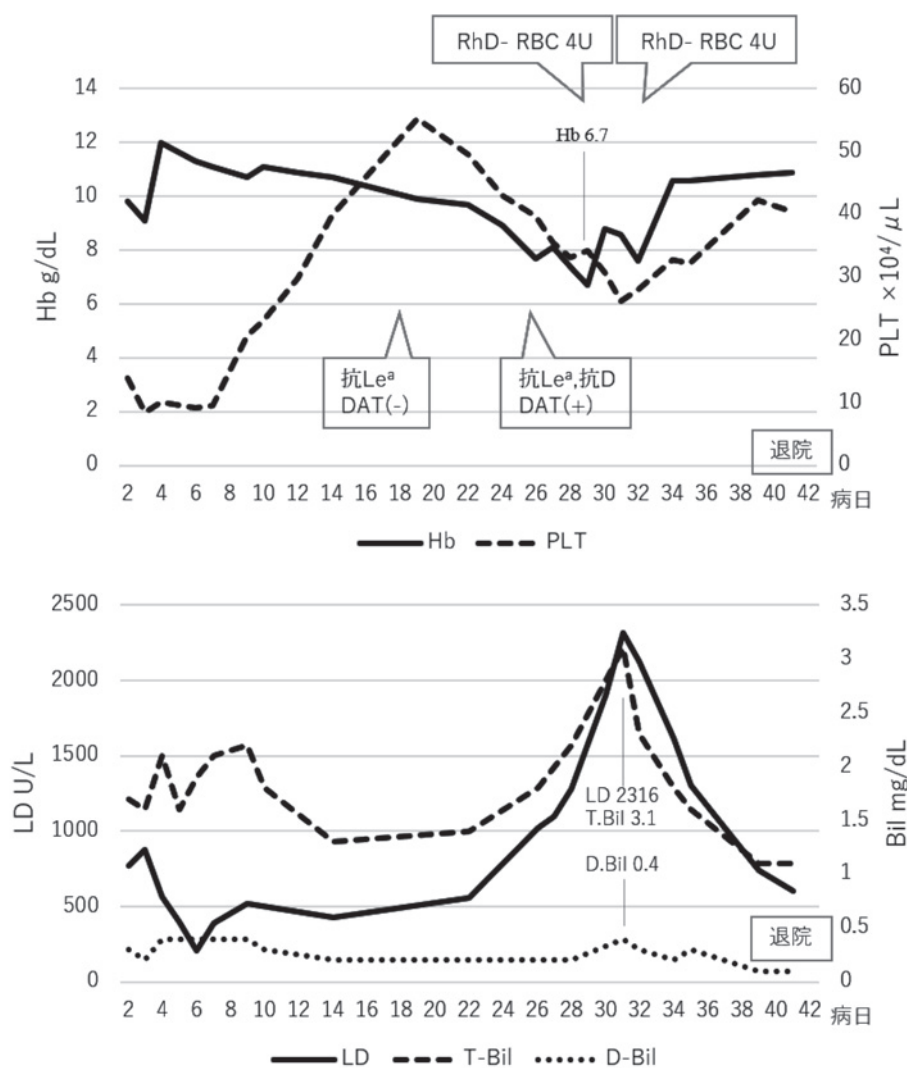


図2 抗D抗体の産生およびDHTRの経過

表3 RhD陰性者へのRhD陽性赤血球輸血後の報告

報告者	文献	対象	対象人数	抗D産生	溶血性反応	輸血後の観察期間
Gonzalez et al.	Transfusion 48, 1318-24, 2008	抗D抗体(-)かつ35歳以上男性又は妊娠可能でない女性	159	34人(21.4%) <77歳(30.5%) >=77歳(15.4%)	0人	中央値5.3日(1日~70日)
清水ら	蘇生 31 (1), 5-9, 2012	30歳代男性 外傷性ショック	1	有(58病日)	無	77日
金沢ら	麻酔 62 (4), 458-61, 2013	69歳女性	1	無	無	7ヵ月
松吉ら	日救急医学会誌 29, 260-4, 2018	20歳代女性	1	有(53病日)	無	107日

反応を呈した症例は報告されなかったが、輸血後のヘモビジランス期間が中央値5.3日と短く、溶血発症を観察されなかった可能性がある。本邦でも、RhD陰性患者にRhD陽性RBCを輸血した後の抗D抗体産生に関する症例が3件報告されている^{6)~8)}。清水らは第58病日に抗D抗体産生を認めたが、第77病日までに溶血反応は生じなかったと報告している⁶⁾。松吉らも第53病

日に抗D抗体産生を認め、第107病日まで観察したが溶血反応は認められていない⁸⁾。

一方、本例では第26病日と早期に抗D抗体が出現し、DHTRを発症した点が特徴的である。清水らや松吉らの報告に比べて、輸血後抗D抗体出現までの期間が短かったことが、本例でDHTR発症に寄与した可能性がある。

本例の輸血前検体での Rh 式血液型は dCcEe であり、日本人では「C 抗原陽性かつ通常試薬で D 陰性」の約半数が Asian-type DEL に該当するとされる⁹⁾¹⁰⁾。DEL 患者では RhD 陽性血輸血後に抗 D 抗体産生を認めた報告はほとんどなく、例外的に妊娠後に抗 D 抗体を産生したアジア人型 DEL 女性 (HLA-DRB1*15:01/HLA-DQB1*02:02 保有) の報告があるのみである¹¹⁾。本例では RHD 分子タイピングや自己赤血球を用いた吸着解離法による DEL 確認は行っていないが、抗 D 抗体産生という臨床経過から、「真の D 陰性」あるいは「部分 D」であった可能性が高い。

本例で大量輸血を要した主な要因として、まず産科的 DIC の合併が挙げられる。2024 年改訂版産科 DIC 判定基準によると、基礎疾患が羊水塞栓症で、凝固系検査にてフィブリノゲン 150mg/dl 未満かつ FDP 60 µg/ml 以上を認める場合は 9 点となり、産科 DIC と診断される。また、子宮摘出後も出血が持続したが、その原因として ECMO による凝固障害に加え、フィブリノゲン製剤投与後にフィブリノゲン値が 225mg/dl と上昇したにも関わらず、PT 44%, APTT 51.2 秒と延長しており、FFP 投与のみではフィブリノゲン以外の凝固因子の血中濃度が十分に上昇しなかった可能性も考えられる。ICU 入室後フィブリノゲン値が再度 136mg/dl まで低下しており、線溶亢進が持続していたと考えられ、トラネキサム酸を追加投与すべきであった可能性がある。当院手術室では point of care testing によるフィブリノゲン測定が可能であるが緊急対応下で測定結果が記録されていなかった。麻酔記録への自動転記が望まれる。

厚生労働省「輸血療法の実施に関する指針」では、「院内血輸血（自己血を除く）は特別な事情のない限り行うべきではない」とされている²⁾。当院でも院内倫理委員会に諮り、フィブリノゲン製剤の使用が可能となって以降、出血のコントロールは比較的容易となり、院内採血は実施されなくなっていた。本例では、PC 60 単位を輸血したものの出血が持続し、Hb 4.4g/dl まで低下した。鹿児島県赤十字血液センターから追加の FFP を取り寄せたが、異型 PC の入手も困難であったため、血小板補充目的でやむを得ず院内血 27.5 単位を使用したところ、止血が得られたため、FFP 及びフィブリノゲン製剤の追加投与は行わなかった。

結 語

RhD 陰性産科危機的出血に対し、大量の RhD 陽性血および院内血を輸血し、抗 D 抗体産生および DHTR を認めたが救命し得た症例を報告した。RhD 陰性であっても、救命のために十分量の RhD 陰性血が入手できない場合には、RhD 陽性血の使用を躊躇なく行うことが

重要である。救命後には抗体スクリーニングや溶血マーカーの経時的評価を行い、DHTR を早期に検出することが重要である。さらに妊娠可能な症例では、将来の妊娠時における嚴重な管理が不可欠である。また、院内血は日赤血供給が逼迫した際に、有効な補充手段となり得る可能性を示した。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

本例は患者の同意を得て発表した。

本例は日本輸血・細胞治療学会九州支部会第 71 回総会・第 92 回例会において報告した。

文 献

- 1) 危機的出血への対応ガイドライン 2007 年 4 月制定 (2007 年 11 月改訂), 日本麻酔科学会 日本輸血・細胞治療学会.
<https://yuketsujstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/Ref4-1.pdf> (2025 年 9 月現在).
- 2) 「輸血療法の実施に関する指針」平成 17 年 9 月 (令和 2 年 3 月一部改正), 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000619338.pdf> (2025 年 9 月現在).
- 3) American Association of Blood Banks (AABB): Association Bulletin #19-02; 2022 (updated 2025).
https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab19-02-revised.pdf?sfvrsn=a176ae2c_5 (2025/9 accessed).
- 4) Yazer MH, Spinella PC, Seheult JN: Risk of future haemolytic disease of the fetus and newborn following the transfusion of Rh (D)-positive blood products to Rh (D)-negative children. Vox Sanguinis, 117: 291–292, 2022.
- 5) Gonzalez-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, et al: Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. Transfusion, 48 (13): 1318–1324, 2008.
- 6) 清水敬樹, 田口茂正, 横手 龍, 他: 外傷性出血性ショックに伴う高頻度貧血に対して緊急的に Rh 不適合輸血を施行した 1 例. 蘇生, 31 (1): 5–9, 2012.
- 7) 金沢路子, 中川 桂, 濱野亘行, 他: Rh 陰性患者の術中大量出血に対して不適合輸血を行った経験 —抗 D 免疫グロブリンによる感作予防について—. 麻酔, 62 (4): 458–461, 2013.
- 8) 松吉健夫, 佐々木庸郎, 一瀬麻紀, 他: 緊急輸血後に Rh 不適合輸血が判明した危機的大量出血の 1 症例. 日救急医学会誌, 29 (9): 260–264, 2018.

- 9) Ito S, Ohto H, Ogiyama Y, et al: A practical and effective strategy in East Asia to prevent anti-D alloimmunization in patients by C/c phenotyping of serologic RhD negative blood donors. *eJHaem*, 2: 750—756, 2021.
- 10) 大戸 齊, 内川 誠, 安田広康: アジア人 DEL 赤血球: 輸血患者, 輸血ドナー, 妊婦および将来妊孕可能女性への対応. *日本輸血細胞治療学会誌*, 70 (4): 492—498, 2024.
- 11) Ohto H, Ito S, Srivastava K, et al: Asian-type DEL (RHD *DEL1) with an allo-anti-D: A paradoxical observation in a healthy multiparous woman. *Transfusion*, 63: 1601—1611, 2023.

A CASE OF RHD-NEGATIVE OBSTETRIC CRITICAL HEMORRHAGE SUCCESSFULLY TREATED WITH MASSIVE RHD-POSITIVE BLOOD TRANSFUSION, FOLLOWED BY ANTI-D ANTIBODY PRODUCTION AND DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION

Mio Kasabata¹⁾, Ai Mochihara¹⁾, Tamaka Miyamoto¹⁾, Yoshihide Hokamuro¹⁾, Natsuki Eguchi¹⁾, Tomonori Hamada²⁾, Yukiko Tazaki²⁾, Hiroaki Kobayashi²⁾, Tatsuro Nakamura¹⁾, Heiichiro Hamada¹⁾ and Yoshitaka Furukawa¹⁾

¹⁾Division of Blood Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kagoshima University Hospital

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Abstract:

Guidelines for critical hemorrhage allow RhD-positive blood transfusion to an RhD-negative patient when the patient does not have anti-D antibody in life-threatening situations. However, reports of this practice in women of childbearing age are rare. We report an RhD-negative woman who suffered cardiac arrest due to amniotic fluid embolism after cesarean section. She was resuscitated with massive transfusion, which included RhD-positive blood [74 units of RBC (including 66 units of RhD-positive RBC), 84 units of FFP (including 80 units of RhD-positive FFP), 60 units of PC (all RhD-positive)], warm fresh whole blood (27.5 units, all RhD-positive) and 18g of fibrinogen concentrate. On day 26, anti-D antibody appeared, followed by delayed hemolytic transfusion reaction. The peak of DHTR was on day 31, after which the DHTR improved, and she was discharged on day 42. This case illustrates that RhD-positive blood transfusion can be lifesaving even in RhD-negative women of childbearing age under critical post-partum hemorrhage. However, it carries a risk of anti-D alloimmunization and DHTR, and post-resuscitation management should include antibody screening and monitoring of hemolysis markers. Further, in-hospital blood collection was a valuable supplementary resource in the face of a severe blood supply shortage.

Keywords:

Obstetric critical hemorrhage, RhD incompatible transfusion, Massive transfusion, Delayed hemolytic transfusion reaction