

血液型不適合妊娠の頻度と対応策の現況

半藤 保¹⁾、間部佑子²⁾、柳瀬 徹³⁾、倉林 工³⁾

1) 新潟青陵大学看護学科

2) (財)竹田総合病院

3) 新潟市民病院

Present Status of Frequency and Measures on Rh-incompatibility in Pregnancy

Tamotsu Hando, MD. PhD,¹⁾ Yuhko Manabe,²⁾ Toru Yanase, MD. PhD,
Takumi Kurabayasi, MD. PhD³⁾

1) Department of Nursing Niigata Seiryō University

2) Takeda General Hospital

3) Niigata City General Hospital

Abstract

The incidence of Rh incompatibility was 0.97% (29 cases/2977 cases of delivery) in 5 years and 8 months at Niigata City General Hospital. There were 17 cases (0.57%) of RhD incompatibility. Among these 29 cases of Rh incompatibility, 5 cases of RhE incompatible cases showed elevated antibody titer in their mother's serum, but no other cases of Rh incompatible blood type showed it. Three cases of RhE incompatible blood type babies showed positive direct Coombs Test at their delivery. These 3 babies were treated successfully by phototherapy and in one case with Rh immunoglobulin administration to mother during pregnancy. No exchange transfusion was experienced in this survey period. The earliest pregnancy week at which antibody titer against incompatible Rh blood type elevated was at 30th week in primigravida women.

Key words

Rh incompatibility, Frequency, Measure

要 旨

2001年1月から2006年8月までの5年8ヶ月間の新潟市民病院産婦人科における診療録の後方視的調査から以下の点を明らかにした。

1. Rh血液型不適合妊娠は妊産婦2,988例中29例(0.97%)で、このうちRhD単独陰性は14例(0.47%)、RhDと他のRh因子との複合陰性3例(0.10%)合わせてRhD陰性は17例(0.57%)であった。
2. 臨床的に問題となったのは、RhD、RhC陰性例にはなく、RhE陰性9例中の5例であった。これらの5例はいずれも妊娠中に抗体価の上昇を認めた。また、その中から生下時、児が直接クームテスト陽性を示したものが3例あった。
3. 直接クームテスト陽性3例はいずれも光線療法、ならびに1例には妊娠母体への抗Rhヒト免疫グロブリン投与がなされたが、交換輸血施行例はなかった。
4. 妊娠中、初めて抗体価の上昇を認めたのは、1例は妊娠18週、他の1例は妊娠21週であったが、いずれも既往分娩歴があり、それのないものでは妊娠30週であった。
5. 今回のシリーズに高度の新生児溶血性疾患は認められなかったが、文献的には経妊回数増加に伴って抗体価上昇を示す割合が高くなり、また、輸血は勿論既往妊娠歴が全くなくても新生児溶血性疾患をきたすことがあることを念頭に、Rh血液型不適合妊娠に対処しなければならない。

キーワード

Rh不適合妊娠、頻度、対応

はじめに

Landsteinerが1890年にA B O血液型を発見して以来現在までに約400種類にも及ぶ赤血球抗原が発見されている。これらの血液型のうち異型血輸血による溶血性副作用や、母児間輸血による新生児溶血性疾患の原因となりうる赤血球抗原が臨床的に問題とされている。そのため、最近のわが国の医療機関では血液型抗原とともにA B O血液型以外の血液型抗原に対する抗体、すなわち不規則抗体スクリーニング検査 (Type and Screen) を輸血前や妊婦に対して実施する施設が増えてきた。¹⁾

産科学的に血液型不適合妊娠があったとき、1) 経胎盤出血量、2) 母体の免疫反応の程度、3) 同時に存在するA B O血液型不適合の有無、などの因子が児の感作リスクを左右するといわれている。そのためにわずか1 m lの経胎盤母体輸血でも母体に抗体を生ずることがあるし、逆に多量のR h (+)血液輸血をR h (-)のヒトに輸血してもその30%には抗体を生じないというデータもある。²⁾

妊娠中の経胎盤母児間出血は妊娠のどの時期にも、その半数以上の症例に認められているが、妊娠後期、分娩期に向けて出血量が増加し^{3) 4)}、したがって臨床的に溶血反応に基づく合併症対策が重要度を増すとされている。R h不適合妊娠により児には貧血、黄疸、脳障害、心不全、さらには死亡することさえある。一般に妊婦の不規則抗体陽性率は1.4⁵⁾~3.6%とされ、必ずしも多くはない。しかも不規則抗体を同定した山口の成績によれば、Lewis系59%、抗P₁系20%、抗R h系13%、また、遠山の成績ではLewis系63.96%、抗R h系32.16%、その他3.89%、また平山らによればLewis系38.8% (45/4、895例)、P₁系33.6% (39/4、895例)、R h系12.9% (15/4、895例)、その他4.3% (5/4、395例)、同定不能10.3% (12/4、395例)とされている。ここで頻度の高いLewis抗原はR h抗原のように赤血球表面抗原として存在しているのではなく、血漿中に存在するので胎児の赤血球には付着していないことや、妊娠中の母体赤血球

からLewis抗原が離れ落ちるなどの理由により、新生児溶血性疾患の原因にならないといわれている。ついで、検出率の高いP₁抗体はI g Mであるため胎盤を通過しないので、新生児溶血性疾患における重要性はないといわれている。その他に、抗D^{i a}、F^{y b}、K、S、J^{r a}抗体などが知られているが、母児双方にこれらを原因とする特別の異常は生じていない。本研究で取り上げようとしているR h^o (D)血液型不適合による胎児、新生児溶血性疾患は、抗D免疫グロブリン (抗D I g G) を投与しなければ母がR h (-)で、A B O適合妊娠の場合、妊娠中感作を受ける割合は17%といわれているが、これをR h陰性妊婦に投与することによりほぼ100%に抗D抗体産生を阻止できるといわれており、その普及により母体感作が著しく減少し、近年重症例に遭遇する機会がほとんど見られず、新生児交換輸血施行例もその頻度が1%以下に減少したとされている。そこで、日本人には教科書的に約0.5%の頻度で存在するR h^o (D)陰性を含めたR h血液型不適合妊娠の頻度と対応策について臨床の第一線にある病院での最近の実態を明らかにする目的で調査・分析を行った。

対象と方法

2001年1月1日から2006年8月20日までに地域中核病院の新潟市民病院において分娩した妊産婦2,977例を対象とし、入院・外来診療録、および分娩台帳から後方視的に血液型不適合妊娠についての母児のデータを収集し、分析した。調査に当たっては病院長の許可を得、個人情報保護法に抵触することのないように十分に配慮した。得られたデータは²⁾検定による統計学的処理を行った。なお、抗体価、直接クームス、広域クームス、I g Gクームス、補体、不規則抗体スクリーニングの力価はいずれもプロメリン法による半定量法で測定された。

成績

1. Rh血液型不適合妊娠の頻度(表1)

妊産婦2,977例中、Rh血液型不適合を示したものは、反復分娩例を含めRh不適合29例(0.97%)で、その内訳は各因子単独例としては、RhC 1例、RhD 13例、RhE 5例、また、RhC, D, E因子の複合した不適合症例6例であった。ちなみにその他としてABO不適合2例、その他の不規則抗体3例であった。Rh血液型別には母体がD陰性であったものが累積数で14/29例(48.3%)、C陰性6/29例(20.7%)、E陰性9/29例(31.0%)であった。これらのうち単独のRh血液型が陰性であったのはD 11例、E 6例、C 1例で、残りの6例はRh血液型の複合陰性であった。

表1 母体Rh陰性の内容分析

Rh型	陰性例数	Rh型陰性の内訳	
		単独陰性	他の型との複合陰性
C	6	1	5
D	14	11 ^{#1}	3
E	9	6 ^{#2}	3
合計	29	18 ^{#3}	11

#1; 11人中2人は母児とも陰性

#2; 6人中1人は母児とも陰性

#3; 8人中3人は母児とも陰性

2. 妊娠経過に伴う抗体価の推移

血液型不適合妊娠のうち、出生児の免疫学的感作例はRhE 5例中の4例のみで、妊娠中、ないし産褥期母体へのローブリン注射によりRhDを含む他の血液型不適合妊娠による感作例はなかった。

妊娠中の抗体価の推移をみると、症例1は妊娠21週16倍、24週32倍、26週64倍、29・30・31・33・34週128倍、35週64倍、36週32倍であった。症例2は妊娠34週8倍、36週16倍であった。症例3は妊娠33週1倍、36週4倍、37週2倍であった。症例4は妊娠18週128倍、20週64倍、23・25・27・29週128倍、31週64倍、33・34週128倍であった。

3. 既往妊娠時母体に対する抗体処理がなかったために、今回の妊娠にその影響が及んだと考えられた症例

該当例はRhE血液型不適合の1例で、前回他院で分娩したが、そのときの記録では抗E抗体価は妊娠17週128倍、21週256倍、25~28週128倍、30週256倍、32週以後128倍であった。本例は輸血歴はないものの2度の人工妊娠中絶と1回の経膈正常分娩のほか、子宮内膜症、子宮筋腫核出術の手術歴を有していた。今回の妊娠初期検査で母体血液型はB(C C D e e)で、RhE不適合が考えられた。そこで抗体価の追跡が行われ、妊娠13~17週抗E抗体価は64倍、28週以後128倍であった。分娩後直ちに直接クームテストが施行されたが陰性、抗IgGクームテスト陰性、児の血液型もB(C C D e e)で母親と全く同じ血液型であって、今回の妊娠における血液型不適合はなく、既往妊娠時に産生された抗体が証明されていたことが判明した。新生児に高度の黄疸は発生しなかった。

4. Rh血液型不適合があって生下時直接クームテストが陽性であった症例(表2)

Rh血液型不適合24例中3例に生下時直接クームテストが陽性であった。それらの症例を表2に示す。

症例1; 母親の抗E抗体陽性で、児のRh血液型はヘテロのE eであった。抗E抗体価は妊娠21週16倍、24週32倍、26週64倍、29~34週128倍、35週64倍、36週32倍と、妊娠末期に抗E抗体は漸減していた。生後3時間後の総ビリルビン値は6.9mg/dl、血糖値42mg/dlであった。妊娠32週の羊水検査では、Hb 11.1g/dl、総ビリルビン値13.4mg/dl、直接クームテスト陽性のため、NICU管理となり光線療法施行。児は無事退院できた。なお、本例は妊娠29週で切迫早産徴候あり、母体に鉄欠乏性貧血があって鉄剤投与が行われた。また、妊娠29/30週に下肢浮腫出現。31~35週には浮腫2+であった。

症例2; 母親の血液型はO(C C D e e)で、妊娠34週抗E抗体価8倍、36週16倍、生下時臍帯血ならびに児からの直接採血でO(C c D E e)、直接クームテスト陽性、総

表 2 臍帯血直接クームス試験陽性症例一覧

症例	妊娠時血液型	児血液型	不適合血液型抗原	クームス試験と検査時期	直接クームス試験	児血糖値ビリルビン等	治療
1. 32歳 G1P1 (正常分娩)	B(C C D e e)	B(C c D E e)	RhE	21w×16, 24w×32, 26w×64 29~34w×128, 35w×64 36w×32 羊水検査; 抗E抗体価×2 臍帯穿刺; Hb11.1, T B13.4 直接クームス(+)	分娩時(+) 広域クームス(3 +) 抗IgGクームス(4 +) 抗3 Cd(-) 抗3 Cd, b(-)	児血糖値 出生直後血糖値31 2時間後 42 3時間後 42、T B6.9	光線療法
2. 41歳 G5P3 (正常分娩×3 自流×1 人流×1)	O(C C D e e)	O(C c D E e)	RhE	34w×8, 36w×16	分娩時(+) 広域クームス(2 +) IgGクームス(2 +) 補体(-)	分娩時T B3.4 生後0日目3.9 生後1日10.9、Ht53% 生後3日17.9	光線療法 (1日目から) ベニロン(3日目から) エホバの証人のため 交輸できず 光線療法(1日目から)
3. 44歳 G2P2 (正常分娩×2)	A B(C C D e e)	A(C c D E e)	RhE	18w×128, 20w×64, 23~29w×128, 31w×64, 33~34w×128	33w臍帯穿刺(+) 分娩時(+) 広域クームス(4 +) 抗IgGクームス(4 +) 抗C3d(-) 抗C3db(-)	臍帯穿刺 Hb12.5, T B2.3	光線療法 (1日目から)

ビリルビン (T B) 3.4mg/dl、生後 1 日目同 10.9mg/dl、H c t 53%、生後 3 日目 T B 17.9mg/dlであったが、母親はエホバの証人で輸血を望まなかったためベニロン (ヒト免疫グロブリン) を生後 3 日目から投与し、光線療法 (ブルーライト) を施行した。黄疸は軽快して生後 10 日目に退院した。本症例は、既往に 3 回の経膈正常分娩と人工流産、自然流産を各 1 回づつ経験していた。

症例 3 ; 2 経妊 2 経産 (2 回とも正常分娩) 母親の血液型は A B (C C D e e)。今回妊娠 18 週より間接クームテスト陽性。抗 E 抗体価は、妊娠 18 週 128 倍、20 週 64 倍、23 ~ 29 週 128 倍、31 週 64 倍、33・34 週 128 倍、であった。妊娠 34 週に臍帯穿刺血にて直接クームテスト陽性、H b 12.5g/dl、総ビリルビン 2.3mg/dl、抗 E 抗体価 128 倍。骨盤位、児頭骨盤不均衡ありて妊娠 38 週予定帝王切開術施行。生下時に臍帯血にて直接クームテスト陽性、広域クームテスト 4 +、抗 I g G クームテスト 4 +、抗 C 3 d 陰性、抗 C 3 d、b 陰性。生後 1 日目よりグリーンライトによる光線療法を 3 クール施行。ビリルビン値は安定し、生後 8 日目に児は退院となった。

5 . 抗体価上昇開始の妊娠週数について

最初の抗体価上昇を判定しえた症例は以下の 4 例であった。

症例 1 ; 1 妊 1 産 (経膈正常分娩) 抗 E 抗体価が初回検査の妊娠 21 週で 16 倍、24 週 32 倍、26 週 64 倍、29 ~ 34 週 128 倍、35 週 64 倍、36 週 32 倍、生下時臍帯血にて直接クームテスト陽性。

症例 2 ; 0 妊 0 産。抗 E 抗体価が初回検査の妊娠 34 週 8 倍、36 週 16 倍。生下時臍帯血にて直接クームテスト陽性。

症例 3 ; 0 妊 0 産。抗 E 抗体価が初回検査の妊娠 33 週 1 倍、36 週 4 倍、37 週 2 倍。生下時臍帯血による直接クームテスト陰性。

症例 4 ; 2 妊 2 産 (2 回とも経膈正常分娩) 抗 E 抗体価は初回検査の妊娠 18 週 128 倍、20 週 64 倍、23 ~ 29 週 128 倍、31 週 64 倍、33・34 週 128 倍。生下時臍帯血による直接クームテスト陽性。

妊娠のどの週数で抗体検査を実施するかに

より、また、既往妊娠歴のある症例では今回の妊娠前にすでに抗体価が上昇していたのかが明らかにする必要があるが、既往妊娠歴のない症例 3 では妊娠 33 週で 1 倍、症例 2 では妊娠 34 週に 8 倍の抗体価を認めた。ただし、妊娠継続中であるにも関わらず、プロメリン法による倍数希釈で 2 倍以上の抗体価の低下を示すものもあった (症例 1)。また、既往妊娠歴のある症例 4 では、妊娠 18 週、症例 1 では妊娠 21 週に抗 E 抗体価の上昇が認められた。

考 察

1 . 血液型不適合妊娠と R h 式別頻度

日本人の R h 血液型陰性者は、教科書的には 0.5% であるが、浮田は主要産科医療施設の全国調査から R h D 陰性は 0.8% (2,520 / 298,815 例)、井沢は¹⁰⁾ 0.79% (55,038 例中 R h D 陰性 435 例) と報告し、欧米人に比べれば少ないものの、臨床上決して等閑視できない数字であり、われわれの成績でも R h 血液型不適合は R h C、D、E 合わせて 0.97% であった。R h 血液型の中では抗原性の強さから R h D 不適合が臨床的にもっとも問題にされるが、今回の調査では R h E 不適合妊娠・分娩のみが臨床的に問題となった。

R h 血液型不適合が予想された母体の R h 血液型陰性症例のうち、R h D 血液型単独陰性例では 11 例中 2 例が母児とも R h D 陰性であり、また、R h E 血液型単独陰性例では 6 例中 1 例が母児とも R h E 陰性で、血液型不適合の組み合わせにならなかった。結局 18 例中 3 例 (16.7%) の R h 血液型陰性妊婦が母児間 R h 血液型不適合を示さなかった。

浮田らは¹²⁾ R h D 陰性妊婦 220 例中児の R h D 陰性は 14 例 (6.4%) と述べているが、われわれの成績はこれを上回るものであった。

2 . 抗 R h 血液型抗体価の妊娠経過中の推移

母児間に R h 血液型不適合妊娠を生じても、必ずしも臨床上免疫学的感作を生ずるとは限らない。前述したように、経胎盤出血、母体の免疫反応の強さ、同時に存在する A B O 血液型不適合の有無 (A B O 血液型不適合

が存在すると R h 血液型不適合による感作の程度が軽くなることが知られている。) が関与するからである。白川によれば、R h (-) の母から生まれた R h (+) 児の妊娠回数からみた新生児溶血性疾患の罹患率は、初回妊娠1.7% (4 / 243例)、2 回目3.0% (9 / 305例)、3 回目6.3% (12 / 190例)、4 回目16.5% (15 / 91例) となり、経妊回数が増すとともに新生児溶血性疾患が増加するということから、経妊婦、とくに頻回経妊婦では十分注意する必要がある。

井沢は R h 血液型陰性妊婦435例中輸血歴のあるもの (3 %) を除く17例 (3.9%) に感作を認めたと述べている。今回の調査で問題となった母児間 R h E 血液型不適合組み合わせ5 例中4 例において抗 E 抗体価の上昇を認めたが、そのうちの1 例は母体の間接クームテストが陽性になり、抗体価も最高4 倍を示したもののそれ以上に上昇することはなく、直接クームテストは陰性であったために母児とも無処置で過ごすことができた。

3 . 抗体価上昇開始の妊娠週数

妊娠中の母児間出血頻度と出血量について、Choavarantanaらは表3に見るような興味深い成績を示しており、妊娠週数の進むとともに頻度、量とも増加することを示した。このため、妊娠20週に母親の抗 D 抗体価が16 ~ 32倍以上に増加したら羊水穿刺などにより胎児の状態を把握すべきという。

今回の症例では、妊娠経過中に抗体価上昇を判定することが出来た症例は4 例に過ぎなかったが、経産婦の2 例は妊娠18週と妊娠21 週の検査時に抗体価上昇を認めた。この2 例はいずれも出生児の臍帯血を用いた検査で直接クームテストが陽性であった。たまたま検査した時に抗体価が上昇していたのであって、実際には妊娠のどの時点から上昇したのか、あるいは今回の妊娠以前にすでに上昇していたのかについては不明であった。初産婦の2 例のうち1 例は妊娠34週で8 倍、36週16 倍、生下時の臍帯血による直接クームテスト陽性、他の1 例は初回検査の妊娠33週で1 倍、36週で4 倍、37週で2 倍と低値であり、生下時の直接クームテストは陰性で臨床上

表3 妊娠中の母児間出血の頻度と出血量

妊娠の時期	出血頻度(%)	出血量(mL)
1st Trimester	54	0.07
2nd Trimester	63	0.08
3rd Trimester	71	0.13
Delivery	76	0.19

Choavarantana ら (1997)⁴⁾

問題とならなかった。

R h D 陰性妊婦10例 (初妊初産4 例、経産婦6 例) に妊娠28週、分娩時にそれぞれ R h I g G 250 μ g を投与した浮田の成績では、妊娠30週、産後1 ヶ月、6 ヶ月に間接プロメリン法で測定した抗 D 抗体価陽性は、妊娠30 週では8 例であったが、産後1 ヶ月では2 例、産後6 ヶ月では全例陰性となった。また、R h D 陰性妊婦220例では、分娩後48時間以内に R h D I g G 投与を受けた184例はすべて抗 D 抗体陰性となった。このように、抗 D ヒト免疫グロブリン投与の有効性はほぼ確立した感がある。しかしながら輸血歴のない初回妊婦でも新生児溶血性疾患をきたす場合はありうること、妊娠中の抗 D 抗体価が著増した場合には施設により胎内交換輸血も可能であること、特に母体へのガンマグロブリン抗体の投与によって R h 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¹⁵⁾。ただし、外妊、流産、羊水穿刺、絨毛採取、臍帯穿刺、あるいは外傷を含め妊娠中に出血を認めた妊婦、早剥、用手的胎盤剥離、外回転術などのときにも R h 免疫グロブリンを投与したほうがよいし、そのような細心の注意を払った対応策を講じない限り R h 不適合妊娠に伴う臨床的諸問題は解決しないといえよう²⁾。

本稿を終わるに当たり、ご協力をいただいた関係各位に深謝します。

引用文献

- 1) 平山博章、伊藤咲子、尾崎正子、荷福ますみ、佐藤隆之、久保田武美、竹内久弥．妊婦における不規則抗体検査の現況とその有用性．母性衛生、1994；35（2）：193～197
- 2) Leon Salem, Karen R Singer. Rh incompatibility. WebMed, Emergency Medicine in Obstetrics and Gynecology, Section 1 of 10. <http://www.e.medicine.com/emerg/topics/507.html>
- 3) Bowman JM. Maternal alloimmunization and fetal hemolytic disease. In Reece EA, Hobbins JC (eds): Medicine of the Fetus and Mother, 2nd ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999 : 1241～1269
- 4) Choavaratana R, Uer-Areewong S, Makantakool S. Fetomaternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. J Med Assoc Thailand, 1997 ; 80 : 96
- 5) 遠山 博．赤血球不適合輸血の機構と予防．日本輸血学会誌、1982；28（5）：423
- 6) 佐田達夫、長谷川孝子、大庭弥生．当院妊産婦における赤血球不規則抗体の検索．厚生年金病院年報．1989；16：435
- 7) 山口英男．大阪府赤十字センターにおける赤血球抗体について．日本輸血学会誌、1982；28（5）：448
- 8) Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? Amer J Obstet Gynecol, 1985 ; 151 : 289～294
- 9) 浮田昌彦、渡辺幸子、渡辺文江、森分智子．D不適合妊娠における抗D免疫グロブリンの妊娠中の投与について．日本輸血学会誌、1989；35（2）：198
- 10) 浮田昌彦、渡辺幸子、尾脇文江、森分智子．わが国における抗D抗体陽性のD陰性妊婦の現況 全国主要産婦人科医療施設の調査．日本輸血学会誌、1992；38（2）：233
- 11) 井沢秀明、西沢隆司、五十嵐正雄．Rh式血液型不適合妊娠によるRh₀(D)抗体の産生率と児の予後．日産婦誌、1981；33（2）：201～206
- 12) 浮田昌彦、山田紀子、森分智子、渡辺文江．当科における抗Dヒト免疫グロブリン製剤常用後のRh不適合妊娠．日本輸血学会誌、1987；33（2）：159
- 13) 白川光一．厚生省研究班「溶血性疾患」、昭和51年度業績集
- 14) 山田恵子、富樫和枝、大竹幸子、斉藤幸子、柳沢直江、大野昌彦、石井史郎、布施一郎．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．日本輸血学会誌、2002；48（3）：304～308
- 15) 船戸正久．新生児溶血性疾患と交換輸血．日本輸血学会誌、2000；46（3）：363～366

