

〔よりよい妊娠管理を目指して（その2）〕 Rh 不適合妊娠の管理およびその治療

順天堂大学医学部
産婦人科講師
宮崎亮一郎

はじめに

1901年, Landsteiner はヒト赤血球に ABO 抗原が存在することを発見し, さらに1940年, 彼は Wiener et al. とともに Rh 抗原が存在することを見出した. 1941年, Levine et al. は新生児の溶血性疾患と母体の抗 D 抗体との間に関連性があることをつきとめ, 新生児の溶血性疾患 (hemolytic disease of the newborn: HDN) の原因の一つは, 抗 D 抗体であることが解明された. 1964年, Freda や Clarke et al. によって抗 D 免疫グロブリン (Rhlg) 製剤が開発され, その母体投与による予防方法が確立された. 米国では1968年から, わが国においては1973年から, 分娩後の Rhlg 製剤投与が普及し, 最近では抗 D 抗体をもっている D 陰性妊婦は著明に減少した. しかし, Rh 陰性の妊婦においては少量の経胎盤性の出血によると思われる妊娠中の Rh 感作が1.8%発生する. 1968年, カナダでは妊娠中と出生後に Rhlg 製剤を投与するという臨床試験によって Rh 感作が0.1%しか起こらなかったことなどから, American College of Obstetricians Gynecologists では分娩後のみでなく妊娠28~30週に Rhlg 製剤を投与することを取り決めた. 1990年代のわが国の調査結果でも治療を必要とする HDN は抗 D 抗体によるものが半数あまりもあり, しかも, 胎児治療を必要とする重症例が多い. このようなことから, わが国においても妊娠中にも投与する施設が増加している. ここでは Rh 不適合妊娠の管理およびその治療方法について, 当教室での取り扱いを紹介する.

抗 D ヒト免疫グロブリン (Rhlg)

抗 D 抗体の作用機序に関してはいくつかの説がある. 最も一般的なものは, 抗 D 抗体が Rh 陽性の赤血球表面の D 抗原に付着し, Rh 陽性の赤血球が除去されることによる¹⁾と考えられている.

Rh 陰性の妊婦では, 血中の Rh 陽性の赤血球量と産生される抗体量とは相関関係があり, 胎児赤血球量として0.1ml の移行で抗体産生が起こりうる.

Rh 陽性赤血球1ml の中和には純粋な Rhlg 20 μ g が対応する. したがって, 筋注用の抗 D 抗体250 μ g は Rh 陽性赤血球の12.5ml, Rh 陽性全血25ml を中和するものと考えられている. また, この製剤の半減期は21~30日である.

わが国において Rhlg 製剤は筋注用のみで, 抗体価は1 瓶中に1,000倍/2ml と記載されており, この量は全量でおよそ250 μ g に相当する. Rhlg 製剤については抗体精製過程でパルボウイルス等の完全除去は困難であり, 投与にあたってはこの点についても十分な説明を行い同意を得る必要がある.

Rhlg 製剤の主な治療対象

自然妊娠中にも胎児血が母体へ移行することは前述したが, 産科的疾患や操作によっても, また, その他の疾患によっても移行しうる. したがって, 表1に示すようなものについても, Rhlg 製剤の投与を考慮する必要がある. 投与量に関して, その基準 (表2) を示す.

教室での Rh 不適合妊娠の管理(図1)

妊娠 6 週の時点で既に母体血中に胎児赤血球が証明されるため、妊娠と診断された場合には速やかに血液型検査を行う。

1. 妊娠歴・輸血歴などの既往歴

各妊娠歴による感作の成立頻度は Danofoth and Scott²⁾に示されている。また、輸血歴のあるものは、それがないものと比較して IgG 型抗体をもつ頻度が約16倍高いとされ、抗 D 抗体以外に注意は必要で、不規則抗体検査を行う。

2. D 陰性と診断した場合

配偶者の血液型 Rh 抗原の検査が必要である。配偶者が D 陰性であれば、児はすべて D 陰性であり HDN を起こす可能性はまずない。

しかし、夫が D 陽性であった場合、同種接合体か異種接合体かによって児の D 陽性率は異なるが、一般に夫が D 陽性であった場合、児の93%が D 陽性であり HDN を起こす可能性がある。したがって、母体に抗 D 血清を用いた間接抗グロブリン試験（間接クームス試験：indirect antiglobulin test ; IAT）を実施する。

1) 間接クームス試験が陰性の場合

(1) 初回の妊娠

初回の妊娠でしかも輸血歴等のない妊婦に対しては、妊娠初期の検査の後、妊娠20,28,36週前後に間接クームス試験を行う。妊娠28週の時点で間接クームス陰性の場合、Rhlg 製剤を250倍妊婦に筋注する。これを投与した場合には、その後の間接クームス試験は行わなくてもよい。

さらに、出生児が Rh 陽性で直接クームス試験陰性の場合には、少なくとも72時間以内に Rhlg 製剤1,000倍を母体に投与する。

妊娠28週以降には抗 D 抗体産生が Rh 陰性妊婦の約92%に出現してくることから、教室では Rhlg 製剤を妊娠28週時に投与することにした。

Rhlg 製剤の胎児への影響については、少量の抗 D 抗体が胎盤を通過して胎児の Rh 陽性赤血球を攻撃する可能性が考えられ、投与例では出生時の直接クームス試験が弱陽性を示すものもあ

(表 1) 抗 D 免疫グロブリン治療対象

分娩前；28 週時点
分娩後（出生児 Rh 陽性）
妊娠の中絶
子宮外妊娠
羊水検査後
経皮的臍帯血採取
絨毛細胞採取
産科的疾患
腹部外傷
常位胎盤早期剥離
前置胎盤
胎盤用手剥離
切迫流産
出生前出血
子宮内胎児死亡
外回転術
絨毛性疾患又は新生物
卵管結紮
免疫学的血小板減少性紫斑病
Rh 陽性赤血球輸血

(Hartwell³ : Am J Clin Pathol 1998 より)

(表 2) 免疫グロブリン投与量

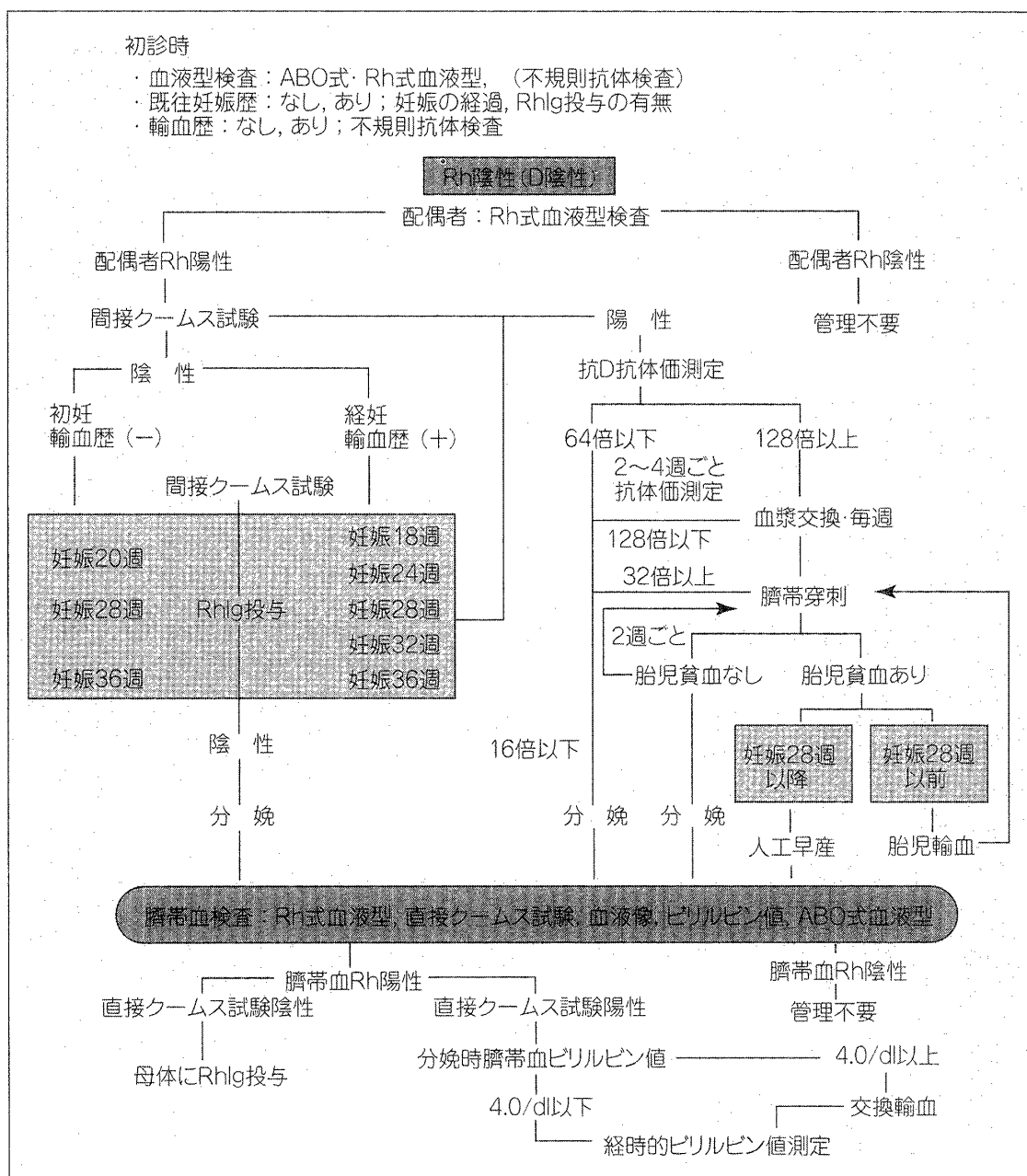
対 象	投与量 (倍)
妊娠の中絶, 12 週以前	170
墮胎, 流産, 子宮外妊娠, 他の妊娠性の疾患, 12 週以降	1,000
羊水検査, 絨毛細胞採取, 34 週以前	1,000
羊水検査, 絨毛細胞採取, 他の操作, 34 週以降	500 × 2
産科的疾患 (例: 常位胎盤早期剥離, 前置胎盤)	1,000
妊娠前, 28 週	250
分娩後 (胎児が Rh 陽性でなければならぬ)	1,000
Rh 陽性血液輸血	70/ml RBCs

*1: 分娩まで 12 週間隔で投与

*2: 初回投与時から 21 日以上経過し、検査した場合には同量を投与

RBCs: 赤血球量

(Hartwell³ : Am J Clin Pathol 1998 より改変)



(図1) Rh 陰性妊婦の取り扱い

る。しかし、抗体そのものが胎児に問題となる悪影響を示した報告はまだない。

(2) 既往妊娠ある場合

完全胞状奇胎を除き（D 抗原は胞状奇胎の場合には見出せない），妊娠の既往がある場合又は D 陽性の輸血既往のある場合は，その際の Rhlg 製剤投与の有無を確認する。

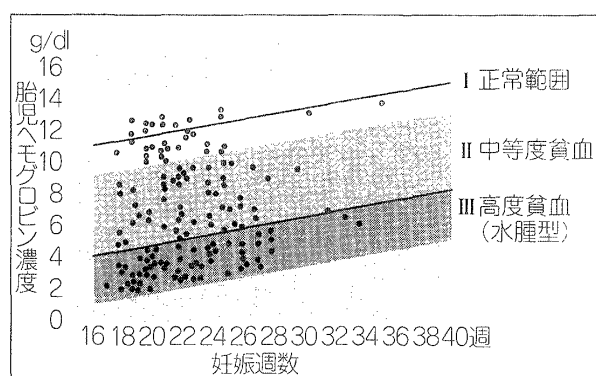
妊娠初期の検査を施行した後，月に一度の間接クームス試験を行う。妊娠経過を通じて本検査が陰性であれば，初回の妊娠と同様の取り扱いをする。

妊娠経過中に間接クームス試験が陽性になった場合には，陽性群の管理・治療を行う。

2) 間接クームス陽性の場合

(1) 抗体価64倍以下の場合

初回の検査で間接クームス試験が陽性であった場合，抗体価の測定を行う。抗体価が64倍以下であった場合，妊娠28週未満は4週ごとに，妊娠28週以降は2週ごとに検査を行



(図2) 各妊娠週数別胎児ヘモグロビン濃度(胎児採血による)(Nicolaide KH et al. から引用)

いその推移を観察する。

妊娠経過中に抗体価の上昇が認められ、この値が128倍以上になった場合には、血漿交換を行う。

抗体価の上昇が認められなくても、32倍以上であった場合には胎児血液検査を施行し、胎児に貧血が認められないものに対しては2週ごとに検査を繰返し行い、注意深く経過をみる。胎児貧血が認められた場合には、妊娠28週以前であれば胎児輸血を行い治療し、妊娠28週以降であれば人工早産とする。

抗体価が64倍以下で、かつ16倍以下の場合にはそのまま妊娠を継続する。

(2) 抗体価128倍以上の場合

①妊娠経過中128倍以上の抗体価となった場合

血漿交換を行い、羊水検査や胎児血検査を行う。

・羊水検査は、羊水中のビリルビン様物質の量を測定して、胎児の貧血の程度を推測する方法である。ただし、妊娠26週以前の検査値は信頼度が低いとされている。

・経皮的臍帯血採取(percutaneous umbilical blood sampling: PUBS)は、妊娠の早期から抗体価が高く、早めに胎児貧血の程度を知りたい場合に行われ、胎児血を0.5~1 ml 採取して検査する方法である。胎児の血液型、直接クームス試験、ビリルビン濃度も同時に検査することが可能である。妊娠16~40週のヘモグロビン濃度は図2に示すとおりで、平均値よりも2g/dl 以下であった場合には胎児輸血の適応となる。教室では羊水穿刺より PUBS を優先させ、妊娠18週以降は、Hb 9g/dl 未満を胎児溶血性貧血の診断基準とし、その後の治療を行うことにしている。

②初回の検査で既に抗体価128倍以上の場合

血漿交換や必要に応じて胎児輸血を行う。

・血漿交換

(目的) 母体中の抗体を除去し、胎児へ移行する抗体量を減少させ胎児の溶血を減少させること、体外生存が可能な時期まで在胎期間を延長させることを目的とする。

(適応) 抗D抗体価として128倍以上。

(開始時期) 妊娠14~20週とする。場合によっては、抗体価が上昇してから開始する。

(回数) 1回の交換血漿量は約3lとし、1~2週に1回実施、抗体価の上昇が急速な場合には1週1~2回実施する。

(方法) 採血後遠心し血漿成分と血球成分に分離、血漿成分は抗原陽性の赤血球と反応させ、抗体を除去、さらに遠心して血漿成分に分離、フィルターを通過させ血球成分を十分除去した後、血球成分とこの血漿を母体に戻す。

血漿交換を行って、抗体価128倍以下に保つようにするが、必要に応じて臍帯血穿刺を行う。

本治療による胎児の救命率は約90%といわれており、胎児への副作用は報告されていない。

・胎児輸血

胎児輸血には腹腔内胎児輸血と臍帯血管内胎児輸血の二つの方法がある。

(目的) 母体の抗D抗体によって胎児が溶血を起こし胎児水腫の徴候がある場合、胎児の貧血を治療し、体外生存が可能な時期まで在胎期間を延長させることを目的とする。

(適応) 妊娠16~40週の正常胎児のヘモグロビン濃度の平均値よりも2g/dl 以下であった場合とする。教室では妊娠週数18週以降、Hb 9g/dl 未満としている。

(血液型) ABO 式血液型は胎児と同型 (不明の場合は O 型), Rh 陰性のものを使用する。

(注意) 新鮮赤血球成分のみを使用し, あらかじめ GVHD 予防のため 1 単位当り 15Gy の放射線照射を行う。

1. 腹腔内胎児輸血

超音波ガイド下に胎児の腹腔内にカテーテルを挿入し輸血する方法である。注入された赤血球は横隔膜下リンパ組織で吸収され胎児循環系に入るが, 呼吸様運動がないと吸収が妨げられる。

(開始時期) 通常26週以降。

(輸血量) (妊娠週数-20) × 10ml, 胎児の状況に応じて適宜増減する。

(回数) 体外生活が可能になるまで 2 ~ 3 週ごとに反復して実施する。

腹腔内胎児輸血による胎児救命率は60~90%とされるが, 胎児水腫が発現している場合の救命率は40~75%である。

2. 臍帯血管内胎児輸血

超音波ガイド下に臍帯血管穿刺による胎児採血後, 穿刺針により輸血する方法である。

(開始時期) 妊娠18~19週から。

(輸血量) 胎児水腫がない場合, 30ml/推定体重 (Kg)。

(回数) 1 ~ 4 週ごとに反復して実施する。

臍帯血管内胎児輸血による胎児救命率は83~100%とされるが, 胎児水腫が発現している場合の救命率は75~90%である。本操作そのものによる胎児死亡は 1%程度とされる。

教室では, 確実な有効性を得るため, 腹腔内胎児輸血よりも臍帯血管内胎児輸血を行うようにしている。

妊娠経過中には, 超音波断層法を用いて胎児発育・胎児水腫の徴候をチェックし, さらに, 胎児心拍図等を用いた検査も併用し, 胎児情報を的確に判断することも重要である。

分娩後の管理

臍帯血検査を行い, Rh 式血液型, 直接クームス試験, 血液像, ビリルビン検査などを行う。Rh 陰性であればその後の管理は必要ない。Rh 陽性で直接クームス試験陰性であれば, 母体へ72時間以内に Rhlg 製剤を1,000倍投与する。

直接クームス試験陽性の場合, 同時に測定した臍帯血ビリルビンを測定し, 4.0g/dl 以上であれば交換輸血, 4.0g/dl 未満であれば経時的にビリルビンを測定し, 必要がある場合に交換輸血を行う。

まとめ

当教室での管理と治療を中心に述べた。Rh 血液型には D 以外に他の抗原も存在するが, 現状ではそれらに対する予防方法はまだない。また, わが国において, Rhlg 母体投与による予防的治療は, 保険適応が分娩後とされているため, 妊娠12週以降の分娩に際し保険請求が可能であるが, 妊娠中の投与や12週以前の妊娠の異常に関しては保険適応外使用と現時点では考えられている。特に妊婦への投与は, ウイルス感染の危険性を完全に否定できないことから, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。最近の判決で適応外使用の保険使用はそのほとんどが敗訴したことから, 妊娠中の使用は極めて困難な状態といわざるをえない。Rhlg 製剤は一瓶が現在21,255円と高価であり, 250倍相当のものが日本にはない現状においては, 患者側の負担は大きい。十分なインフォームド・コンセントを行うことが必要である。

《参考文献》

- 1) 神崎秀陽. 血液型不適合妊娠. 日産婦誌 1993; 45: N157—N160
- 2) Danoforth DN, Scott JR. Obstetrics and Gynecology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1986; 419
- 3) Hartwell EA. Use of Rh Immune Globulin. Am J Clin Pathol 1998; 110: 281—292