

11) 血液型不適合妊娠

母体と胎児の血液型(主に ABO, Rh 型)が異なり, しかも母体にある赤血球抗体(自然抗体)または胎児血が母体に移行して作られる感作抗体が胎児血中に移行し, 胎児血と抗原抗体反応を起こして胎児, 新生児に溶血現象が惹起される可能性のある妊娠をいう。児は溶血や貧血を起こし, 新生児溶血性疾患を起こす。頻度や重症度からみると Rh 血液型によるものが圧倒的に多い。

1. 診断

1) 血液型判定と不規則抗体スクリーニング

妊娠と診断されたら, できるだけ早く血液型(ABO, Rh 血液型)の判定と不規則抗体スクリーニングが重要である。不規則抗体陽性ならば, 血液型不適合妊娠と診断する。Rh(D)陰性で, 配偶者が Rh(D)陽性の場合には, 不適合妊娠として管理する。日本における不規則抗体をもっている妊婦は2~3%といわれている。Rh 血液型では D, C, c, E, e の5種類の抗原のうち, D の免疫原性が最も強く, 赤血球血液型全体でも, 最も免疫原性が強い。通常 D 抗原陰性を Rh 陰性としている。ABO 血液型不適合による妊娠では, 問題となるのは新生児溶血性疾患でそれも軽症の場合が多いが, 中には重症例もあるので注意が必要である。ABO 血液型不適合重症溶血性疾患を引き起こしうるのは母親が O 型(抗体価1,000以上)で児が A 型か B 型の場合に限られる。抗 D 以外に胎児・新生児溶血性疾患に関与しうる赤血球不規則抗体を表 D-6-11)-1に示す。抗 E の胎児・新生児溶血性疾患を引き起こす可能性は抗 D よりはるかに低い。日本人では抗 E が頻繁に検出される。抗 C はやや重症となりうる。抗 C, Cw, e による胎児・新生児溶血性疾患はないが, あっても軽症である。Lewis 抗体, P1抗体などはほとんど37℃では反応しない IgM 抗体なので胎児・新生児溶血性疾患に関与しない。抗 K は通常輸血によって産生されるが, 妊娠で産生された場合, 初回妊娠であっても重症となる危険性がある。

2) 抗体価の測定

不規則抗体スクリーニングで陽性と診断された場合, IgG 抗体であれば次に抗体価を決定する(間接クームテスト)。

(表 D-6-11)-1) D抗体以外の胎児・新生児溶血性疾患に関与しうる赤血球不規則抗体

重篤	可能性あり		関与しない
	高い	低い	
Rh17 (D - -), c K, Ku, k Js ^b Jk ^a Fy ^a Dj ^a U PP1P ^k	E Kp ^a , Kp ^b Js ^a Dj ^b M	C, Cw, e Jk ^b Fy ^b S, s	P ₁ Le ^a , Le ^b Lu ^a , Lu ^b Jr ^a Xg ^a Bg ^a

2. 管理

1) 抗体価の測定

抗体価が 8 倍以下で, 配偶者の対応抗原も陰性ならば, この抗体は過去の免疫記録と判断し, 追跡検査は必要ない。しかし, 配偶者が対応抗原を保有していれば, 抗体価が上昇してくる可能性が高いので毎月定期的に抗体を測定する。抗体価が 16 倍以上であれば, 羊

水検査または臍帯血検査を施行して管理方針を決定する。

2) 羊水中ビリルビン様物質推定(ΔOD₄₅₀測定)

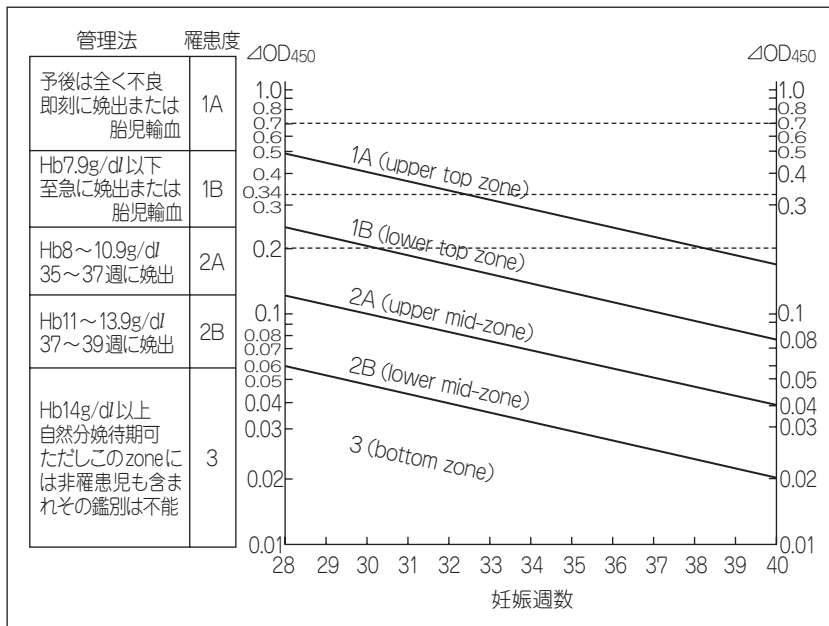
羊水穿刺により得た羊水の吸光度測定により羊水中ビリルビン様物質により、胎児貧血の程度を評価することができる。図 D-6-11)-1に管理方法を示す。Liley の予測図は妊娠28週以降のものであるが、Queenan et al. は妊娠14週からΔOD₄₅₀による胎児貧血予測図を作成している図 D-6-11)-2)。抗Kによる不適合の場合、羊水中のビリルビン様物質の推定は有用ではない。

3) 胎児中大脳動脈ドプラ血流計測

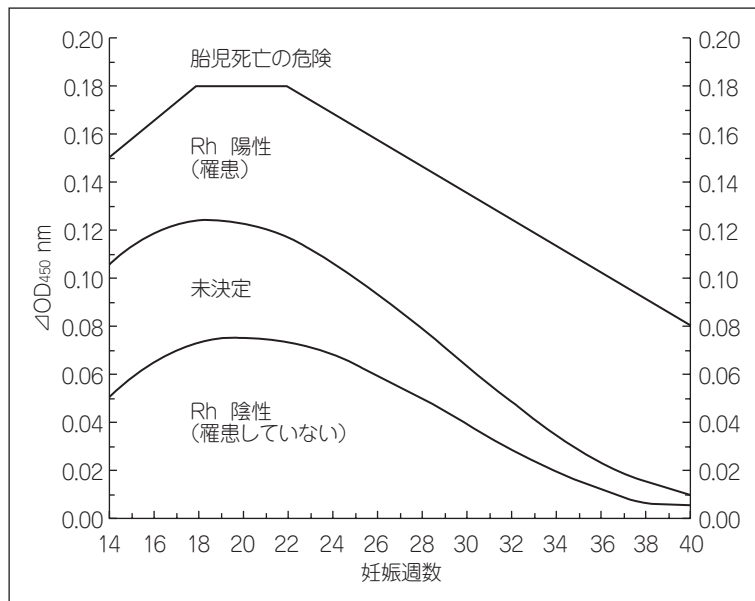
貧血になると心拍出量の増加、血液粘稠度の減少が起こることから、Mari et al. は胎児貧血症例において中大脳動脈の最高血流速度(middle cerebral artery peak systolic velocity：以下 MCA-PSV と略)が上昇していることを報告した。MCA-PSV の測定による中等度以上の貧血が感度100%、偽陽性率12%で検出可能とされ、中等度以上の貧血が疑われる場合に臍帯穿刺による胎児ヘモグロビン測定を行う。表 D-6-11)-2)に妊娠週数による MCA-PSV 値を示す。

4) 臍帯血採取

ΔOD₄₅₀値も MCA-PSV 値も胎児貧血を正確に診断することはできない。臍帯血採取により血液型、Hb 値網状赤血球、Ht 値を測定できる。胎児 Ht 値が30%以下または水腫になっている場合であれば胎児輸血の適応となる。合併症として、臍帯出血、臍帯血腫、母児間輸血症候群、胎児徐脈、羊水感染、前期破水などがある。胎児死亡は1~2%と報告されている。



(図 D-6-11)-1) 羊水 ΔOD₄₅₀ 値による予測域と妊娠週数別評価 (Liley)



(図 D-6-11)-2) 羊水中 ΔOD_{450} 管理ゾーン (Queenan et al.)

3. 治療

1) 胎児輸血 fetal transfusion

適応は胎児 Ht 値が30%未満, Liley の zone III (罹患度 3), 胎児水腫の症例であるが, 妊娠週数, NICU 体制などを考慮し, 早期娩出後胎外治療するか胎児輸血を施行するか選択する. 経臍帯静脈法と腹腔内輸血法があるが, 前者の方が即効性, 確実性の点から優れている. 輸血する血液は, 胎児血液型が判明していれば, その血液型で Rh 陰性のもの, 判明していなければ O 型 Rh 陰性の血液で, できるだけ新鮮なもの(採血より 4 日以内), サイトメガロウイルス, HA, HB, HC, HIV 感染のないもの, 白血球除去フィルターを併用した放射線照射したもので Ht 値が85~90%のものを用いる. 輸血量(ml) = (目標 Ht - 胎児 Ht) / (輸血血液 Ht) × 150 × 推定体重(kg) とし, 20~22G の穿刺針を臍帯静脈に穿刺し, 1分間に5ml 位の速度で注入する. 手技の詳細はここでは省略する. 胎児水腫が改善されないか, 胎児 Hb が8~9g/dl 以下になれば再び胎児輸血を行う. 合併症は前期破水, 子宮内感染, 早産, 胎盤出血, 羊水栓塞, 常位胎盤早期剥離などが挙げられる. 胎児輸血による児の生存率は80%以上である. 胎児輸血における胎児死亡率は4~9%と報告されている.

2) 血漿交換 plasmapheresis

妊娠初期で胎児輸血ができない時に施行されている. 妊娠12週から開始し, 週15~20I の血漿交換を行う. 妊娠20~22週以前の胎児水腫例が適応となる.

3) 出生後の治療

新生児黄疸に対し, 光線療法, 交換輸血が施行される. 出生時の臍帯血検査で, RhD 陽性, 直接クームス試験陽性, 総ビリルビン $\geq 4.0\text{mg/dl}$, Hb $\leq 13\sim 15\text{g/dl}$, 網状赤血球数 $\geq 40\sim 50\%$ の場合や, 生後24時間でビリルビン値が 12mg/dl 以上, 1時間に 0.25mg/

dI 以上の上昇率で20mg/dI を超える場合に交換輸血の適応となる。

4. 予防

抗 Rh 抗体陰性の場合、抗 D 産生を予防する方法として抗 D 免疫グロブリン(Rhlg)の投与が行われる。300 μ g の Rhlg は全血で30ml、血球で15 ml の Rh 陽性血液に曝露された後の感作を予防しうる。母児間輸血(FMT)が、最も起こるのは分娩時である。そのため、分娩後72時間以内に新生児が RhD 陽性の場合、Rhlg 250 μ g を母体に投与する。また、妊娠28~29週の Rhlg の投与は第3三半期における FMT による感作頻度を2%から0.1%に下げることができるため、健康保険の適応とはなっていないが、対象妊婦には投与をすすめるべきであると思われる。また、分娩後72時間以内に投与できなかった場合でも、効果は低くなるが28日以内に投与する方がよい。また、第1三半期の流産、絨毛採取・羊水穿刺・臍帯穿刺の後は Rhlg 投与する方がよいことは証拠として示されており、他に、子宮外妊娠、切迫流産、妊娠中期以後の出血、外廻転術後、腹部外傷の場合にも投与がすすめられる。

(表 D-6-11)-2) 中大脳動脈の Peak Systolic Velocity (PSV)

1.5 MoM : 中等度貧血の Cutoff 値
1.55 MoM : 高度貧血の Cutoff 値
(cm/sec)

Weeks	Mean	1.5 MoM	1.55 MoM
18	23.2	34.8	36.0
19	24.3	36.5	37.7
20	25.5	38.2	39.5
21	26.7	40.0	41.3
22	27.9	41.9	43.3
23	29.3	43.9	45.4
24	30.7	46.0	47.5
25	32.1	48.2	49.8
26	33.6	50.4	52.1
27	35.2	52.8	54.6
28	36.9	55.4	57.2
29	38.7	58.0	59.9
30	40.5	60.7	62.8
31	42.4	63.6	65.7
32	44.4	66.6	68.9
33	46.5	69.8	72.1
34	48.7	73.1	75.6
35	51.1	76.6	79.1
36	53.5	80.2	82.9
37	56.0	84.0	86.8
38	58.7	88.0	91.0
39	61.5	92.2	95.3
40	64.4	96.6	99.8

MoM = multiples of the median. (中央値からの倍数)

《参考文献》

1. American College of Obstetricians and Gynecologist. Management of alloimmunization during pregnancy, ACOG Practice Bulletin, No. 75, August, 2006.
2. American College of Obstetricians and Gynecologist. Prevention of RhD Alloimmunization, ACOG Practice Bulletin, No. 4, May, 1999.
3. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am J Obstet Gynecol 1961 ; 82 : 1359—1370
4. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wave length of 450nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation : A proposal for clinical management. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1370—1376
5. Mari G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic fetuses. Noninvasive diagnosis by the doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. N Eng J Med 2000 ; 342 : 9—14

-
6. 大戸 齊. 血液型(赤血球型)母児不適合妊娠. 大戸 齊, 遠山 博編 小児輸血学.
東京: 中外医学社, 2006; 84—100

〈佐藤 章〉

Akira SATOH

Department Obstetrics and Gynecology Fukushima Medical University, School of Medicine, Fukushima

Key words : Incompability of maternal and fetal blood group ·

Fetal maternal transfusion · Unexpected antibody ·

Middle cerebral artery peak systolic velocity · Fetal transfusion

索引語 : 血液型不適合妊娠 · 不規則抗体 · 母児間輸血(症候群) · 中大脳動脈ドプラ血流速度 · 胎児輸血

.....