

## 血液型不適合妊娠と赤芽球症の臨床

東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室

教授 藤井久四郎 新井大作

血液型不適合によつて新生児の死亡が起ることが近頃一般婦人にもかなり知られて来たために、日常の外来に於てその検査を求められる場合が少くない。故木原教授(1954)の宿題報告も行われたことであるから、あまり立ち入った記述はさけて、われわれの診療の経験にもとづいた實際面をのべることにしたい。

Rh 式または ABO 式血液型の不適合が夫婦間にある場合に、**不妊**や**流産**の起る可能性も考えられておる。Waterhouse & Hogben (1947), 松永 (1953), 伊藤 (1957) などが ABO 不適合夫婦の多数から統計的に調査した成績によると、適合夫婦と不適合夫婦を比較するとき平均妊娠回数には差がみられないが、不妊夫婦の頻度は不適合群に高く適合群に低い。また自然流産の頻度は不適合群では適合群よりも遙かに高くなつてゐる。更に一夫婦あたりの生存児数をしらべてみると、その平均値は適合群の方が不適合群よりも有意に高い。今、適合夫婦と不適合夫婦の間の妊娠率に差がないと仮定すれば、母児間の ABO 不適合妊娠によつて淘汰される児の率は約 21% にもなる。すなわち母児間の不適合があると児が淘汰されて流産になる率が多いということが言えよう。

本編では夫婦間の血液型不適合によつて起る赤芽球症の予知が可能であるか、確実な診断はどうするか、その治療はどうかについて述べることにしたい。

### 血液型の不適合な夫婦

アカゲザルの赤血球と共通な Rh 因子をもつものは白人では約 85% の割合にあるが、日本人ではおよそ 99.5% であつて、陰性のものは白人では約 15% であるのに日本人では約 0.5% 内外だと報ぜられておる。Rh 血液型では夫 (+), 妻 (-) の

場合が不適合になるが、その率は極めて少い(米国では約 400 例の分娩に 1 回、日本では約 6,000 ~ 8,000 例の分娩に 1 回)。したがつてこれに遭遇することは甚だ少いといわねばならぬ。また夫婦をはなれても Rh (-) の人が Rh (+) の血液を輸血される頻度も稀なものになる。

また ABO 式血液型の不適合な夫婦としては次の場合が問題になる。すなわち 7 種の組合わせがあるが、実際に新生児の溶血性疾患を起す場合は殆ど O × A と O × B の組合せのときだけである。

♀	O	O	O	A	A	B	B
	×	×	×	×	×	×	×
♂	A	B	AB	B	AB	A	AB

### 赤芽球症の起るまで

以上の如き血液型の不適合が夫婦間にあれば、妊娠が成立し母と胎児の血液型がちがつてゐるとき、いわゆる同種免疫が母児間に起つて来る。胎児の赤血球にある Rh 因子、または A, B の抗原が胎盤を通過して母の血液中に入ることが妊娠時の同種免疫の前提条件であるが、絨毛組織が正常であれば抗原を含む赤血球が胎児の血液から母体の血中に入りこむことは一般に困難であると考えられている。しかし赤血球が何等かの原因で崩壊して抗原が遊離して血清中に存在するときは胎盤を容易に通過することになる。このように液性抗原として母体血中に進入するのも知れない。たゞし大量の抗原が胎盤を通過することはあまりないことである。これに反して分娩時には胎盤の損傷が生じるためか、かなり大量の抗原が母血中にはいると考えられる。分娩後に母血中の抗体が急速に増すことから推定される。このことは血液型の不適合があつても第 1 回の分娩には児の赤芽細胞症が著明でない事実を説明するにも

役立つ。

ともかく妊娠中に同種免疫が成立して母血中に抗体が発生したとすれば、この一部が逆に胎盤組織を通過して胎児の血中に入れば、赤血球と結合してこれを崩壊し、児の貧血または黄疸とともに造血機能の刺戟の結果赤芽球症が種々の程度に起る可能性が生じる。2価の抗体は分子が大きいために胎盤を通過しにくいが1価の抗体は比較的容易にこれを通過して胎児血中に移つて来ると考えられておる。

本症は貧血型、黄疸型、全身水腫型の順に重症であるが全身水腫は極めて少い。また胎内での本症は軽くても分娩によつて母体の血液が胎盤を通過して胎児血中に入る可能性も少くないために分娩を機として病状が進行することになる。

母体血中の抗体産生の如何によつては、比較的早期に胎児が死亡して流産になることもあるかも知れない。けれども大抵の場合は分娩前後に症状をあらわして来る。最も普通なのは分娩時既にまたは直後から黄疸があつて次第に強くなるような経過をとる。一般に生理的黄疸よりも早くあらわれて強い。

#### 診断について

既往歴に於てたゞつゞげざまに分娩後数日以内に児が死亡したゞけでは本症をうたがわない。この児が分娩時、または分娩後間もなく(例えば数時間後)強い黄疸にかゝつて1週間前後で死亡したとか、全身水腫があつたとかいう事実が問診で明らかであれば本症のうたがいを起すのに十分である。幸に生命を失わなくてすんだ場合でも本症であれば黄疸は1カ月以上も長期間つゞいておる。

既にのべた理由によつて仮りに母児間にRh因子に関して血液型の不適合があつたとしても第1回の妊娠の場合には、高度の赤芽球症が起らなくて児が死亡しない場合が多い。但しそれまでに母親がRh(+)の血液を輸血されておれば抗体が既に出来ているから第1回の妊娠でも本症による事故が起る可能性があることになる。

例えば第1表の症例でみても第2,第3例では初めはRh(+)の新生児がうまれても異常なく

経過しておる。

しかし、ABO式血液型不適合の場合にはRh因子の場合とちがつて第1回の妊娠でも本症があらわれることが少くない。第1表の第4,5例はそれに属する。また第4,6例では重症の黄疸が長い間つゞき、その後小児麻痺にかゝつておる。これは血液型不適合による核黄疸が起つたが死亡するほどでなくて脳の障害をのこしたものとと思われる。

既往症をみて本症のうたがいがある場合にはわれわれは夫と妻の血液型の検査をする。既述のように夫がRh(+),妻がRh(-)であればRh因子に関する不適合があり、またABO式血液型では7種の不適合があるが、その中で最も問題になるのは夫がAまたはB,妻がOの場合である。このような不適合のある夫婦であつても赤芽球症が常に起るとは限らないことは勿論である。そこで分娩前の予知方法が問題になる。

Rh式血液型には種々の亜型が発見されて複雑なものになつて来ておるが、最も臨床的に重要なのは最初に発見されたD因子であつて、これによる赤芽球症の頻度が最も高く、またRh(+),またはRh(-)と通常いうのもD因子の有無を意味している。Rh式血液型の決定もABO式血液型の場合と似た方法により、Rh抗血清を使用して行う。

夫と妻の血液型が不適合の場合、妊娠が成立して同種免疫(1価及び2価抗体産生)が起つているとすれば、それに相当した抗体価特に1価の抗体価の上昇が母血清中に証明されるはずである。それならばその所見によつて分娩以前に胎児の赤芽球症が診断出来ないであろうかの問題が起つて来る。

Rh抗体を母血清中に検出及び定量する方法として間接Coombsテストが行われる。これはRh及びその他の型の特定の弱い不完全抗体(1価抗体)を見出す方法である。これに用いるCoombs血清はO型ヒト血清でウサギを免疫して作つた抗ヒト・グロブリン血清である。

しかし次の特別の場合にはCoombs血清を使

第1表 血液型不適合妊娠に於ける既往妊娠分娩歴

	症例番号	姓 名	年令	既往妊娠分娩歴
Rh 式血液 型不適合	1	齋 ○	29	1) 妊 2月中絶 2) 妊10月正常産 重症黄疸 4日目死亡 3) 妊 2月流産
	2	中 ○	31	1) 妊10月正常産 児健 Rh (+) 2) 妊10月正常産 重症黄疸 8日目死亡 3) 妊10月正常産 児健 Rh (-) 4) 妊10月正常産 重症黄疸 3日目死亡
	3	鈴 ○	29	1) 妊 3月胎状奇胎流産 2) 妊10月正常産 児健 Rh (+) 3) 妊10月正常産 重症黄疸 6日目死亡
A B O 式血 液型不適合	4	中 ○	32	1) 妊10月正常分娩重症黄疸 脳性小児麻痺 4才肺炎死亡
	5	山 ○	31	1) 妊10月正常分娩重症黄疸 3日目死亡 2) " " 7日目死亡 3) " " 7日目死亡
	6	小○部	23	1) 妊 3月流産 2) " " 3) 妊 3月中絶 4) 妊10月正常産 重症黄疸 脳性小児麻痺
	7	伊 ○	25	1) 妊10月死産 2) 妊10月正常産 重症黄疸 8日目死亡
	8	小 ○	26	1) 妊 2月中絶 2) 妊 7月早産 (死産) 3) 妊10月正常産 重症黄疸 4日目死亡

わなくてもよい。すなわち、夫妻間のA B O式血液型が同型か、または夫がO型、妻がA B型の場合には作用血球として夫の血球を使うことが出来る。妻の血清に夫の血球を作用させて凝集反応が起れば、妻の血清中に Rh, またはその他の因子による抗体が存在していることを示している。夫の血球が使えない夫婦間の血液型の組合せでは、O型の Rh (+) の血球を使用すればよい。

凝集反応は通常、試験管法で行う。すなわち試験管に非動化した被験血清の1滴を入れ、A B型ヒト血清に2%に浮遊させた作用血球を1滴加え、37°C 1時間孵卵器内におき、1,000r.p.m で1分間遠心沈澱したのち、静かに試験管を廻転しながら凝集の有無をみる。被験血清をアルブミンや非動化したA B型ヒト血清などの高蛋白分子溶液で倍数稀釈すれば1価の抗体価を測定することが出来る。

ともかく Rh 式血液型不適合の場合の母血清中

の抗体は生理的には存在しないものであるから、これが明らかに検出されれば同種免疫が行われていること、したがって胎児の赤芽球症が起る可能性のあることがわかる。

しかし、A B O式血液型不適合の場合には同種凝集素は生理的にも存在しているものであるから、その質的及び量的の変化を追及しなければならぬために診断は容易でない。

同種凝集素価は試験管法によると正常の場合には、食塩稀釈でみられる2価の抗体価は16~128倍であり、高蛋白分子溶液稀釈でみられる1価のそれは32~512倍程度であつて、1価と2価の値の差は1管ぐらいにすぎない。しかし不適合妊娠その他の原因によつて同種免疫が起ると、抗体価特に1価の値が高くなり、第3表の症例1と5のように2,000,000倍以上にもなることがある。また症例2のように2価が128倍、1価が1,024倍の如く比較的低値を示しているのに拘らず著し

第2表 Rh式血液型不適合妊娠による新生児赤芽球症の交換輸血例

症例番号	姓名	血液型			母血清		児臍帯血				交換輸血量	児予後	備考	
		母	父	児	抗体	抗体価		直接クームス試験	赤血球	血色素(ザリー)				赤芽球
						2価	1価							
1	齋○	Rh <sup>A</sup> (-)	Rh <sup>O</sup> (+)	Rh <sup>O</sup> (+)	C+D	8	32	+	420万	85%	26	420	健	
2	中○	Rh <sup>B</sup> (-)	Rh <sup>B</sup> (+)	Rh <sup>O</sup> (+)	D	8	32	+	304万	55%	17	600	健	
3	鈴○	Rh <sup>A</sup> (-)	Rh <sup>O</sup> (+)	Rh <sup>A</sup> (+)	D	4	64	+	410万	80%	40	540	健	
4	鈴○	Rh <sup>A</sup> (-)	Rh <sup>O</sup> (+)	Rh <sup>A</sup> (+)	D	0	8	+	417万	110%	12	600	健	Rh(+)血液を使用

第3表 ABO式血液型不適合妊娠による新生児赤芽球症の交換輸血例

症例番号	姓名	血液型		母血清			児臍帯血				児予後	備考		
		母	児	抗体	同種凝集素価		溶血素価	同種凝集素価		直接クームス試験			赤血球	赤芽球
					2価	1価		2価	1価					
1	中○	O	A	抗A	16,000	2,048,000	4	0	2	+	285万	11	核黄疸3日目死亡	
				抗B	512	2,048	0							
2	山○	O	A	抗A	128	1,024	2	0	4	-	354万	3	健	
				抗B	32	64	0							
3	小○部	O	B	抗A	1024	1,024	0			-	396万	9	核黄疸3日目死亡	
				抗B	16,000	512,000	8	0	8					
4	伊○	O	B	抗A	512	1,024	0			-	404万	12	健	
				抗B	2,048	32,000	2	1	8					
5	小○	O	B	抗A	4,096	32,000					460万	6	健	
				抗B	4,096	2,048,000								

い赤芽球症が起る場合もあつて、正常と異常との間に明確な一線を画くことは困難のように思われる。たゞし、同種凝集素価が異常に高く、殊に1価の凝集素価が2価のそれに比較して高い場合には胎児の赤芽球症を予知する上に或る程度意義があるものゝようである。

赤芽球症の母の血清中には不適合児の血球に対する溶血素の存在することが最近わかつて来てこの診断的価値を強調するものもある。溶血素を検出するには補体として新鮮なAB型ヒト血清を用い、被験血清に、5%のA型またはB型血球の新鮮なAB型ヒト血清浮遊液を等量加え、37°Cに2時間おいて溶血反応を観察すればよい。

しかし妊婦の血清中の同種凝集素価も溶血素の存在も、血液型不適合の場合にのみみられるとは

限らない。われわれも適合の場合にもしばしば認めた。これは既往の妊娠が不適合児であつて児のA血球またはB血球の抗原によつて母血清中に抗体が生じ、分娩後に高い抗体価が持続している過程に次の妊娠が起る場合もあるし、または自然界にあるA型、B型物質の摂取、または感染による免疫のためであるかも知れない。このような事実があるために、ABO式血液型不適合の夫婦の間に妊娠が成立したとき、妊婦の血清による胎児赤芽球症の予知が甚だ困難なことになる。

したがつてRh不適合の場合、ABO不適合の場合よりも妊娠中の予知がより多く可能であるが、赤芽球症の確診は分娩直後でなければむずかしい。

分娩直後は臍帯血をとつて検査する。

血液所見をみると、正常児では赤血球が約 600 万、ヘモグロビンが 120 (Sahli) 程度であるが、赤芽球症では貧血が著しく 300 万以下のこともある (第 3 表の第 1 例)。500 万以下は病的と考えられている。赤芽球は正常新生児では白血球 100 につき 2~3 コの割合にすぎないが、5 コ以上になると病的で、時には 50~60 に増すことがある。その他、貧血に伴う網状赤血球の増加、ポリクロマジー、スフェノチローゼも認められる。

黄疸は出生後間もなく著明になる。第 2 表の第 1 例では出生時既に黄疸があり、第 3 表の第 1 例では出生後 3 時間であらわれ、数時間で著明となった。黄疸の強さは生理的黄疸よりもはるかに強度である。

重症の全身水腫をのぞけば、多くは出生時には一般状態もよく、元気で哺乳力もよいが、黄疸が増すにつれて第 2~3 日より元気が悪く哺乳力も衰え、チアノーゼ、呼吸障害、ケイレンなどを伴い、1 週前後に死亡する。軽症で死を免れた場合にも黄疸は月余にわたって認められる。

A B O 不適合による赤芽球症は Rh 不適合によるものよりも軽症のことが多く、黄疸は早く現われるが軽度、貧血も少く、一般状態や予後も良好の場合が多い。Halbrecht (1944) はこれを早発新生児黄疸と名づけ、1600 例の分娩に 90 例あつたが、Rh 不適合は 2 例にすぎず、大部分は A B O 不適合によるものであつたと報じておる。

血清学的検査として、新生児の赤血球に附着している 1 価抗体の証明には直接 Coombs テストを行う。臍血管の血球を生理的食塩水で洗い、その 2% 生理的食塩水浮游液に Coombs 血清を加え、37°C 30 分間加温して凝集反応を観察する。この直接 Coombs テストで陽性は Rh 不適合に於ては決定的な診断的価値をもつものであるが、A B O 不適合の場合には赤芽球症であつても陰性のことが多く、陽性でも弱くて判断に迷うことが少くない。教室の例でも 5 例中に 1 例だけ陽性反応を呈した。

このようにして血清学的方法で Rh 不適合の時には本症を確診出来るが、A B O 不適合の時に

は、妊婦血清中の抗体価の上昇で推定は出来ても決定しがたく、新生児の血液検査で Coombs テストもまたキメ手にならないことが多く、結局は臨床症状、或いは病理学的所見で診断しなければならないわけである。

### 赤芽球症の豫防と治療

予防としては、理論的には母体内の有害な抗体を Rh-Haften の注射によつて脱感作して減少させるとか、A B O 不適合のときも同種凝集素を型物質によつて吸収させる方法が考えられるが、今後の研究に俟つところである。

Christensen (1952) は A C T H 及び Cortisone を血液型不適合の妊婦に使用して、母血清の抗体価の低下をみたが赤芽球症を防ぎえず、Berghöfer (1954) は polyvinyl pyrrolidone (Pereston-N) を同様の妊婦に於て第 5 カ月から注射して抗体価の低下及び正常児の出産をみたと報告しておるが、まだ問題があろう。

したがつて今日の段階に於ては予防の確かな方法はないから、出生直後に交換輸血を行つて児の血中の抗体をなるべく除去するのが最良の方法である。

交換輸血方法として Wallenstein (1946) ははじめ大泉門から矢状洞を穿刺して瀉血し、他方腕の表在血管から輸血した。その後種々の方法が考案されているが、Diamond (1951) の臍静脈を使用する方法が最も広く行われておる。

この方法では臍輪を去る約 2 cm の部位で臍帯を切断し、臍静脈内に細いポリエチレン管を挿入固定する。管が容易に臍静脈に入らない場合には、臍輪より上方に数 cm 腹壁を切開し、直接に臍静脈を露出すれば挿入出来る (杉田・一宮 1957)。臍帯は出生後 24 時間以上経過すると変性して使用出来なくなるが、その場合にも切開法は応用される。

交換輸血の時期については、出生後血球の破壊が急速に起るから、出来るだけ早く交換輸血をする方がよいのは云うまでもない。他方妊娠中の同種免疫を少くするために分娩時期を人為的に早くしたら如何という考え方も出て来る。Lean (1956) は赤芽球症の胎児は妊娠末期に子宮内で死亡する

ことがあるから分娩予定日前に娩出させるのが児の生命を救う道であるといふ、Evans (1956) は本症の児を分娩した既往歴のある28例の妊婦に於て未熟時期をさけて早産させたところ児の生存率は既往の36.7%に比較して91%という好成績をえたという。一般には未熟時期に分娩させると核黄疸の起ることが多く、核黄疸児の75%は未熟児がしめておる。われわれも妊婦の既往歴や血液の抗体価の上昇などを考慮して分娩時期を早めたことがあるが成績は必ずしもよいとはいえない。

交換輸血に用いる血液については、赤芽球症を起している問題の抗原や抗体を含まない血液であるのが最適のわけである。したがってRhの場合にはRh(-)であつて抗Rh抗体を含まない、しかもABO式には同型の血液がよいことになる。Rh(-)の人で輸血をうけた既往症がなければ抗体はない。しかし最も頻度の多いRhD因子(-)の日本人は0.5%にすぎないから、500cc程度の大量の血液をえることは極めて困難である。われわれのRhの3例はアメリカ血液銀行勤務の軍人の好意によつて輸血出来たものである。

Rh(-)の代わりにRh(+)の血液を輸血するとすれば、児の体内にあるRh抗体によつて血球が破壊される程度は多くなるが結局は抗体を除去出来ることになるから脳組織の障害を助長するおそれさえなければ差支ないわけである。

Hubinont & Guiot (1955) はRh(+)の血液を用いて核黄疸にもとづく赤芽球症児の死亡が減じたとし、これは血中のRh抗体を固定するからであろうと考えた。われわれはD因子による赤芽球症に対してRh(+)の血液600ccを交換輸血して生命を救いえたが、その後の児の貧血はRh(-)輸血側よりも強いようであり、また一旦陰性になつた直接Coombsテストが5日目に再び陽性になるのを認めた。Rh(+)血の方が児の予後を良好にするか否かはまだ今後の研究を要するが、少なくとも母血液中の抗体価が高くない場合はRh(+)血を用いても差支はないと思われる。たゞ貧血に対してその後も輸血する必要があるようである。

ABO不適合児の場合にはやはり抗原と抗体のない血液が最適といえるが、それには木原(1956)のようにO型の血漿をAB型の血液の血漿でおきかえた血液を使用すればよいことになる。しかし実際にはRh(+)の血液でもよいように新生児と同型の血液で交換輸血すれば差支はないことが多い。たゞ抗体価が高いときには副作用を伴うことも考えねばならない。

交換血液量はおよそ500ccとされている。われわれが、瀉血血液について血液学的に抗体を測つてみた成績ではRh不完全抗体は500~600ccの交換量で消失している。したがつてその意味では500~600ccが必要である。しかし実際にはもつと少くとも、すなわち多少の抗体は残つても児の生命を救える場合もある。

その他の補助治療法として、Martius (1955) はpolyvinyl pyrrolidone (Pereston N-バイエル) の色素及び毒物排泄作用を利用して核黄疸の予防と治療に役立ったと報じている。われわれもこの製剤を用いて黄疸が軽快することは認めたが核黄疸の発生を防止することは出来なかつた。

#### 赤芽球症の予後

この予後を左右するものは主として核黄疸が起るか否かであると思われる。核黄疸(Kernicterus)の特徴は、脳の神経節細胞の黄疸様着色と変性とである。その成因に就ては神経組織が酸素欠乏によつて破壊せられ、胆汁色素が沈着するものと考えられているが、着色と変性といずれが先に起るものかについては異論がある。たゞ重症の場合に必ずしも核黄疸がないから事柄は簡単ではない。

核黄疸が起れば死亡することが多いが、軽症で死を免れた場合には、将来、神経障害が起り、正常の智能をもつ軽度の運動失調より白痴を伴う高度の運動失調まで種々の障害が残るものと考えられる。核黄疸はRh不適合の7%に現われるといわれるが、ABO不適合の場合の比率は明らかでない。Zuelzer (1950) の55例ではABO不適合による核黄疸はなかつた事実からABO不適合によるものはないと考えているが、われわれの経験ではABO不適合児で交換輸血を行つたのにか

昭和33年8月1日

藤井他

1287—105

ゝわらず核黄疸で死亡した2例がある。

### 結語

既往分娩に於て出生後直ちに黄疸を伴つて新生児が死亡している場合には、血液型不適合による赤芽球症がうたがわれるから、夫婦の血液型を検査する。不適合が証明される場合には、妊婦の血液中の抗体をしらべてその価をきめる。

Rh 不適合の場合にはこれによつて赤芽球症児が生れることが予想出来るが、ABO不適合の場

合には確実には予想出来ない。しかし抗体価（特に1価の）が高いときには可能性を考慮しておき、交換輸血が出来る準備をしておく必要がある。

分娩直後の臍帯血を検査して赤芽球症か否かを確実に診断し、必要があるときに限つて交換輸血を実施する。

この小文では実際の場合について述べた。

(No. 877 昭33・7・4 受付)

## 無塩食療法に!

# 理研 無塩醬油

300cc入

食塩の摂取を禁止又は制限される病症に……  
 諸種の高血圧症・腎臓病・水腫病症疾患——  
 結核性疾患・神経系疾患・癩疾患・胃酸過多症——

発売元 玉置製薬株式会社 東京 製造元 理研化学株式会社  
 大木製薬株式会社 大阪

