

診 療

Rh₀ (D) 感作妊婦に対する D 抗体除去自己血漿を用いた血漿交換法

大阪大学産科婦人科学教室

南川 義夫 神崎 徹 杉田 長敏
 青木 嶺夫 末原 則幸 中室 嘉郎
 倉智 敬一

大阪大学第二内科学教室

椿 尾 忠 博

大阪大学小児科学教室

石 田 允

Key words: Rh incompatibility • Plasmapheresis • Hemolytic disease of the newborn

緒 言

最近成分輸血学は目ざましい進歩を遂げ産婦人科領域でも重症 Rh₀ (D) 感作妊婦の治療に血漿交換が行われるようになった³⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。今回我々は血漿交換に伴う副作用を最小限にする為、自己血漿を採取の上、D 抗原陽性血球により抗 D 抗体のみを選択的に吸収し、分離精製した後妊婦に返還する方法を考案し 2 例の妊婦に試みたので、その成績と問題点について述べる。

方 法

(1) 抗体吸収の至適条件を求める為妊婦血漿と D 抗原陽性血球とを *in vitro* で混和反応せしめ、容量比 1 : 1 で室温下 (20℃) 60 分混和の条件を得た。

(2) 採取した自己血漿をこの条件で抗体吸収した後分離精製し、操作に伴う量的損失に対しては加熱ヒト血漿蛋白分画 (PPF) を適時補い、Continuous flow type の I.B.M. 2997 Blood Cell Separator を用いて妊婦に返還した (図 1)。

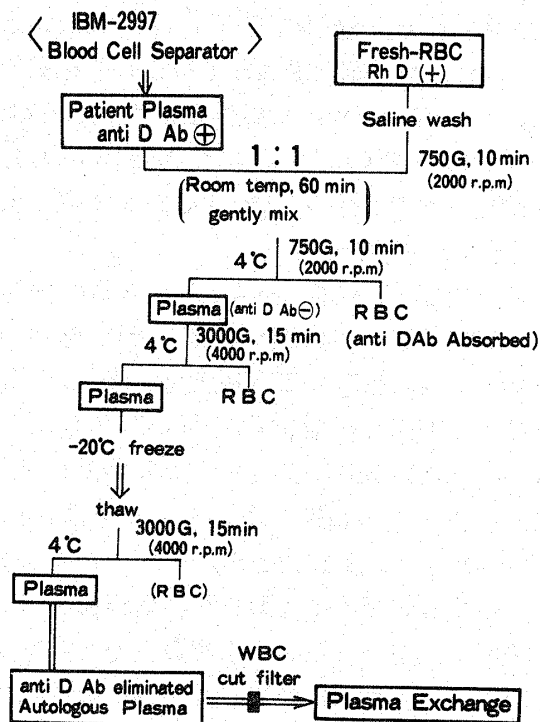
(3) 血漿交換の効果判定の為、母体血中抗体価並びに羊水 ΔOD 450nm と抗体価を各々測定追跡した。抗体価は全てクームス法を用いた。

(4) 胎児娩出時期を決定する為、NST や胎盤機能検査の他に電子スキャンによる観察と諸計測を行い胎児推定体重を算出し発育曲線を作成した¹⁾。

症 例

症例 I. K.O. 37歳 昭和19年1月19日生。

図 1 抗 D 抗体吸収除去の操作手順



本人 血液型 B型 ččddee.

現夫 血液型 A型 CCDee.

〈既応歴〉 特記事項なし。

〈妊娠分娩歴と結婚歴〉 7回経妊 3回経産婦。
 昭和39年, 40年人工妊娠中絶。

昭和40年初婚, 53年再婚。

昭和41年5月妊娠9ヵ月早産。2,500g 女児。黄疸増強し12時間後死亡。

昭和42年9月満期産。2,780g 女児。黄疸出現し

交換輸血施行。12歳時腎疾患で死亡。

昭和44年3月満期産。2,870g 男児。黄疸出現し交換輸血施行。血液型はB型D(+)。健在。

昭和45年、53年人工妊娠中絶。

〈今回の妊娠経過〉

最終月経 昭和56年3月19日から7日間。6月8日(11週)抗D抗体価64倍。26週に抗体価が1,024倍と上昇した為入院。27週に供血者新鮮血漿を用いて血漿交換を始めた所、600ml 交換した時点でアナフィラキシー症状が出現した為中断した。28週から1日200ml 採取して得られた約1,600ml の血漿成分を前述の方法で抗D抗体を吸収した後30週から母体に返還した。以後副作用は現われず37週迄ほぼ1週間毎に7回血漿交換を行つた。抗体価は血漿交換後一過性に低下したがreboundが認められた。抗体価は終始4,096倍以下を維持した。羊水 ΔOD 450nm は26週 Liley's prediction zone⁹⁾のIIa 下限にあり徐々にzone内を上昇したが血漿交換4回行つた後zone内を下降し36週IIbに達した(図2)。

26週以後NSTは終始reactiveで児の推定体重は $\pm 3/2SD$ 以内で順調に発育した¹⁾。尿中エストリオール値は32週以降正常値を維持した。以上の成績より37週に分娩誘発を行い2,660g 女児を娩出。Apgar Scoreは1分後9点5分後9点。臍帯血直接クームス陽性、総ビリルビン値2.4mg/dl, ヘモグロビン値13.2g/dl, ヘマトクリット値40%。生後6時間後にA型D陰性新鮮血を用いて交換輸血1回施行したが、以後黄疸の上昇や貧血の出現を認めず順調に経過している。新生児の血液型はA型, C δ Ddee。

母体は36週後半より肝機能障害が出現し、出産後約1カ月の安静肝臓療法により軽快したがHB抗原は陰性であった。

症例II. C.O. 31歳 昭和26年3月21日生。

本人 血液型 A型 $\delta\delta d d E E$ 。

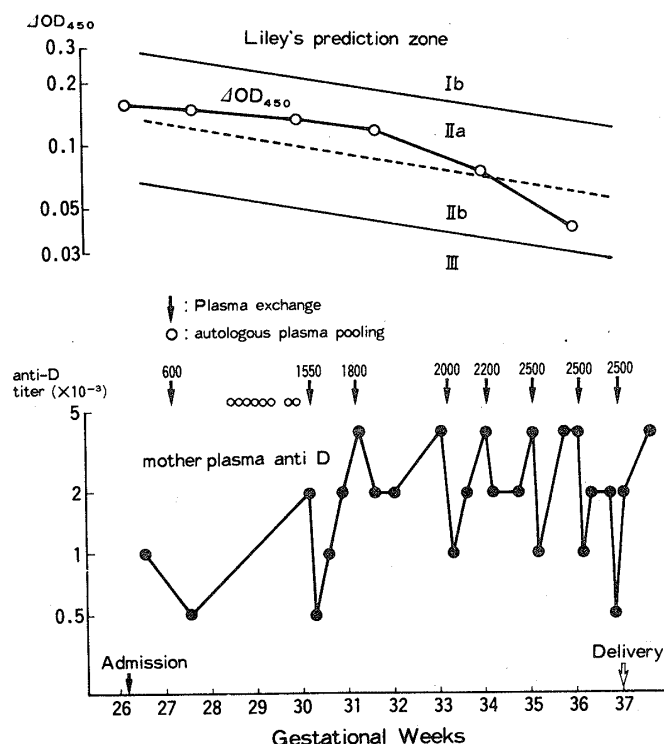
夫 血液型 B型 C δ D E e。

〈既歴〉 昭和45年過多月経による貧血の治療の為600mlの輸血を受く。

〈妊娠分娩歴〉 3回経妊2回経産婦。

昭和53年1月満期産。2,980g 女児。黄疸出現し

図2 症例Iの ΔOD 450nm と抗D抗体価



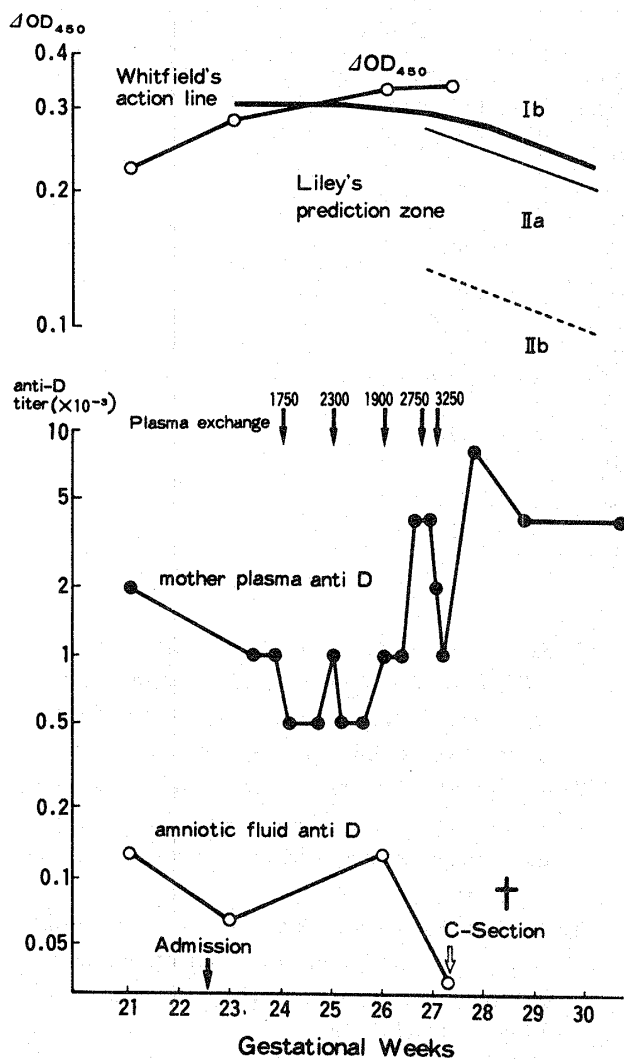
光線療法施行。血液型はB型D(+)。健在。

昭和54年3月満期産。2,780g 女児。黄疸増強し光線療法, 交換輸血施行。4日目に死亡。血液型はB型D(+)。妊娠35週の母体抗D抗体価は2,048倍。

昭和56年8月妊娠4カ月自然流産。

〈今回の妊娠経過〉

最終月経 昭和56年12月10日から7日間。2月17日(9週)府立母子保健センター受診。抗D抗体価2,048倍。21週に抗体価が2,048倍で胎児が-2SD以下の重症I.U.G.R.を示した為¹⁾、当院入院。24週にPPFを用いて血漿交換を行い、この時採取された妊婦血漿を抗体吸収し、25週から自己血漿による血漿交換を開始した。本症例でも抗体価は血漿交換後一過性に低下したがreboundが認められた。26週後半抗体価が急上昇した。羊水 ΔOD 450nmは次第に上昇し26週Whitfield's action line¹²⁾を越え更にLiley's prediction zone⁹⁾のI_bに達した。羊水抗D抗体価は常に32倍を越えた。以上の成績より週1回の血漿交換では効果が認められないと判断し、26週より週2回行つた所抗体価は若干低下を認めた(図3)。

図3 症例IIの ΔOD_{450} と抗D抗体価

胎児は重症 IUGR のまま経過したが¹⁾, 水腫様変化は捕えられなかつた。25週から NST 開始したが, 26週末には STV 減少が認められ更に 3 日後 Sinusoidal Pattern の所見を得た為胎内生活維持は困難と考え緊急帝王切により 800g 女児を娩出。Apgar Score は 1 分後 2 点 5 分後 3 点で軽度全身浮腫を認めた。5 分後から管理呼吸下で, あらかじめ用意していた AB 型 D 陰性赤血球により交換輸血を開始した。臍帯血直接クームス陽性, 総ビリルビン値 4.0mg/dl, ヘモグロビン値 4.0g/dl, ヘマトクリット値 14%。次いで O 型 D 陰性合成血を用いて計 19 回の交換輸血を行つたが 8 日目に呼吸不全で死亡。新生児の血液型は AB 型, CcDdEe。

考 案

体外生活不可能な時期の重症 D 感作妊婦の胎児治療法としては, 従来子宮内胎児輸血 (IUFT) が主として行われて来たが²⁾, その成績は十分満足するには至っていない。

一方母体血漿を置換し抗体を希釈する事により胎児溶血を軽減させる事をねらつて Powell¹⁰⁾ は初めて妊婦に血漿交換を行つた。次いで供血者血漿や蛋白分画製剤を用いた血漿交換法が報告され³⁾⁷⁾, 更に Continuous flow type の成分採血装置が導入された⁴⁾⁸⁾。

血漿交換により母体の抗体を希釈する方法に対して, 母体内の赤血球抗体が選択的に除去出来れば理想的である。この試みは血液型不適合 Donor から Recipient に骨髓移植⁶⁾や腎移植¹¹⁾を行う際に溶血を抑える目的で検討されている。Yoshida et al.¹³⁾は胎内死亡をくり返した抗 M 抗体産生妊婦に対し, M 抗原陽性血球により母体抗 M 抗体の吸収除去を頻回に行つて生児を得た。

今回我々は母体血中抗 D 抗体の選択的除去法の確立を試みた。両症例共 in vitro で血漿と血球を容量比 1 : 1 で室温で 60 分間混和する事により抗 D 抗体を吸収する事が出来た。又処理した血漿を返還する際に血球が混入して妊婦に対し Re-stimulation を誘発させない様に注意した(図 1)。

血漿交換開始前と分娩直前の母体諸検査成績を比較すると, 凝固止血能や血球数に著変は無く, 血漿蛋白量の減少はわずかであつた(表 1)。従つて 1 回 2—3L の血漿交換を毎週行つても母体諸検査成績に著変は無いといえる。交換の血流速度は 40—50ml/min で行つたが母児の循環動態に変化は認められなかつた。

重症児や死産歴を持つ症例には妊娠早期から強力な血漿交換が必要であり⁷⁾⁸⁾, 血漿交換しても抗体量が高値を維持する症例は予後不良といわれている⁴⁾。抗体量と抗体価は必ずしも相関しないが, 症例 II の場合更に早期より血漿交換を行うべきであつたかも知れない。

なお新生児の交換輸血対策として羊水中の ABH 型物質検索を行い胎児血液型を同定し得たが⁵⁾, これにより両症例共児娩出前に ABO 同型の

表1 血漿交換治療前後の検査所見

	Case. I		Case. II	
	admission time	before delivery	admission time	before C-Section
platelets ($\times 10^4$)	18.3	18.2	20.2	21.0
PT (%)	95	103	88	87
A-PTT (sec)	35	41	35	38
Fibrinogen(mg/dl)	267	293	340	282
RBC ($\times 10^4$)	307	288	328	294
Hb. (g/dl)	11.1	10.4	9.7	9.1
Ht. (%)	33.5	30.9	29.5	26.4
TP (g/dl)	6.0	5.4	6.6	5.8
Albumin (g/dl)	3.5	3.5	3.5	3.7
IgG (mg/dl)	475	724	1811	537
IgA (mg/dl)	112	165	233	128
IgM (mg/dl)	104	128	167	62

D陰性血を準備する事が出来た。

結 語

今回我々は2例の重症Rh。(D)感作妊婦に対し、抗原陽性血球により抗体吸収を行つた自己血漿を用いて血漿交換を試みた結果1例には効果を認めた。しかし妊娠初期から高い抗体価を示す症例に対する血漿交換の適応や方法は未だ十分に検討されているとは云えない。自己抗体吸収除去法の導入は方法論としては理想的なものであるので、今後更に症例を重ねて検討し改良を行つていく必要がある。

稿を終るに臨み御援助御協力いただきました大阪大学付属病院輸血部山本一恵、林 悟両先生に深謝致します。

なお本論文の要旨は第66回近畿産婦人科学会学術集会、第18回日本新生児学会に於て報告した。

文 献

1. 青木嶺夫, 緒方正人: IUGRの超音波診断. 周産期医学, 3: 149, 1982.
2. 金岡 毅, 井槌邦雄: 胎児輸血. 周産期医学, 11: 673, 1981.
3. 浮田昌彦, 矢切良穂: 重症Rh。(D)感作妊婦の血漿交換. 産婦治療, 39: 133, 1979.
4. Angela, E., Robinson, E. and Tovey, L.A.D.: Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. Br. J. Haematol., 45: 621, 1980.
5. Arcilla, M.B. and Sturgeon, P.: Lewis and A. B.H. Substances in amniotic fluid obtained by amniocentesis. Pediat. Res., 6: 853, 1972.
6. Bensinger, W.I., Baker, D.A., Buckner, C.D., Clift, R.A. and Thomas, E.D.: Immunoabsorption for removal of A and B blood-group antibodies. N. Engl. J. Med., 304: 160, 1981.
7. Fraser, I.D., Bothamley, J.D., Bennett, M.O. and Airth, G.R.: Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunization. Lancet, I: 6, 1976.
8. Graham-Pole, J.R., Barr, W. and Willoughby, M.L.N.: Continuous flow plasmapheresis in management of severe rhesus disease. Brit. Med. J., I: 1185, 1977.
9. Liley, A.W.: Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am. J. Obst. Gynec., 82: 1359, 1961.
10. Powell, L.C.: Intensive plasmapheresis in the pregnant Rh-sensitized woman. Am. J. Obst. Gynec., 101: 153, 1968.
11. Slapak, M., Nail, R.B. and Lee, H.A.: Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility. Transplantation, 31: 4, 1981.
12. Whitfield, C.R.: A three-year assessment of an action line method of timing intervention in rhesus isoimmunization. Am. J. Obst. Gynec., 108: 1239, 1970.
13. Yoshida, Y., Yoshida, H., Tatsumi, K., Asoh, T., Hoshino, T. and Matsumoto, H.: Successful antibody elimination in a severe M-incompatible pregnancy. N. Engl. J. Med., 305: 460, 1981.

(No. 5191 昭57・11・9受付)