

診療 (依頼稿)

近年の血液型不適合妊娠の管理法

—とくに本邦の実情に鑑みて—

福岡大学医学部産婦人科学教室

教授 白 川 光 一

Key words: HDN (=hemolytic disease of the fetus and the newborn)・Rh・Direct coombs' test (=direct anti-human globulin test)・Indirect coombs' test (=indirect anti-human globulin test)・Anti-Rh₀(D) IgG

はじめに

母児間血液型不適合妊娠による問題といえは胎児・新生児溶血性疾患〔以下 HDN (=hemolytic disease of the fetus and the newborn) と略記する〕に盡きると言つて過言ではない。

そして洋の東西を問わず、その原因血液型因子としては Rh₀ (D) 因子—通常は単に Rh 因子と称されるもの—が圧倒的に重大であることも、もはや衆知の通りである。しかし現在数十種類もの血液型が発見されており、理論的にはこれらのすべてが HDN 催起能を有するものであり、事実、rh'' (E), hr' (c), rh' (C), hr' (e) などの Rh 系亜型諸因子の不適合による HDN も相当数みられ、その他 Kell (K and k) 因子, Duffy (Fy^a and Fy^b) 因子, Kidd (Jk^a and Jk^b) 因子, MNSs (M, N, S and s) 因子等々の Rh 系以外の不適合による HDN も少数ずつながら存在する。しかし後述 (VI) する Rh₀ (D) 因子不適合 HDN の予防法としての抗-Rh₀ (D) IgG 製剤の登場により、全世界的に HDN の原因血液型因子別分類に相当著明な変貌がおこりつつあることも知っておくべきであろう。

HDN なる疾患は、診断法や治療法の進歩、確立、ことに羊水分析や子宮内胎児輸血の出現、さらには病的、あるいは未熟新生児の治療技術の長足の進歩、および上記の予防法の出現により、いまや相当に curability および preventability が高くなっているものであることを考えるとき、母児間血液型不適合妊娠の管理は、産科臨床上不可欠のものというべきである。

しかし残念ながら本邦では、最も重要な Rh₀ (D) 因子の陰性率の極端な低値¹⁾—日本人の陰性

率は0.52%で白人の約15%に比し約1/30に過ぎない—に基因する HDN の絶対数の僅少性のため、HDN, ことにその免疫血清学的知識の普及が欧米に比しかなりおくられている。

これらの諸点に鑑み、本稿では血液型不適合妊娠の管理上 routine に行うべき基礎的、初歩的事項に関し、著者教室で日常行っている HDN のスクリーニング検査とでもいうべきものを紹介しつつ、解説して行きたい。

なお本稿では、以下 Rh₀ (D) 因子はおおかたの慣習に従い単に Rh 因子と記し、Rh 系亜型の rh' (C), rh'' (E), hr' (c), Hr₀ (d) および hr'' (e) の5因子は、英国式 (Fisher)²⁾により、それぞれ単に C, E, c, d および e とのみ記することとする。

I. 母児間血液型不適合の理論頻度

本論にはいる前に、この点について述べておく必要がある。

上述の Rh 因子は陰性率に関する人種差の最も顕著な血液型であるが、それほどではなくとも、すべての血液型は人種差を有するものであり、また同一人種においても血液型の種類によつて陰性率が異なることは言うまでもない。

ごく素人的にも、夫婦間血液型不適合の頻度は、陰性率が50%の場合に最大、その値は25%であることは容易にわかる。また陰性率と陽性率が逆転している組合せ、例えば陰性・20%：陽性・80%の場合と陰性・80%：陽性・20%の場合とでは、夫婦間不適合頻度は同一の16%であることも理解可能であろう(表1参照)。しかし母児間不適合頻度となるとやや複雑、難解で、夫婦間とは同じ伝では行かない点がある。

いま最も代表的な Rh 因子を引例して説明する

表1 種々の陰性率の場合の夫婦間ならびに母児間不適合頻度に関する検討

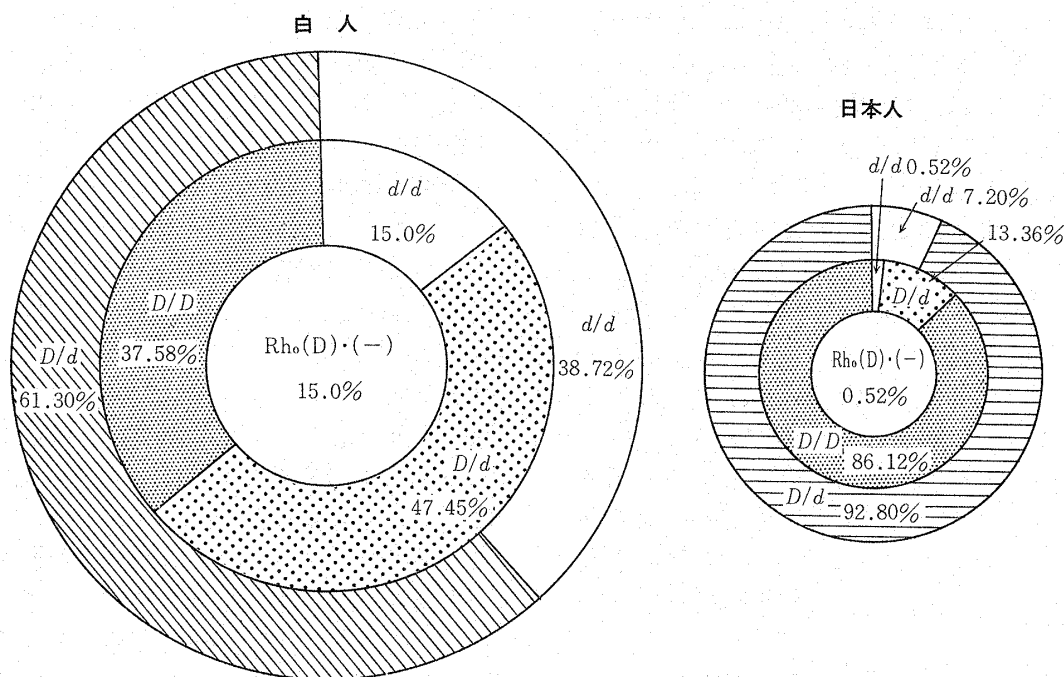
陰性率 (%)	$\sqrt{\text{陰性率} \times 10^2}$ (%) (d の頻度)	$1-d$ (D の頻度)	DD (同型接合体 陽性 (%))	$2Dd$ (異型接合体 陽性 (%))	dd (陰性 (%))	夫婦間 不適合頻度 (A) (%)	母児間 不適合頻度 (B) (%)	A-B (%)	A-B/A $\times 100$ (%)
0.5	0.0707	0.9293	86.36	13.14	0.5	0.498	0.465	0.033	6.63
5	0.2236	0.7764	60.28	34.72	5	4.75	3.882	3.882	18.27
10	0.3162	0.6838	46.76	43.24	10	9.00	6.838	2.162	24.02
20	0.4472	0.5528	30.56	49.44	20	16.00	11.056	4.944	30.90
30	0.5477	0.4523	20.46	49.54	30	21.00	13.569	7.431	35.39
40	0.6325	0.3675	13.51	46.49	40	24.00	14.698	9.302	38.76
50	0.7071	0.2929	8.58	41.42	50	25.00	14.645	10.355	41.42
60	0.7746	0.2254	5.08	34.92	60	24.00	13.524	10.476	43.65
70	0.8367	0.1633	2.67	27.33	70	21.00	11.435	9.566	45.55
80	0.8944	0.1056	1.11	18.89	80	16.00	8.444	7.556	47.225
90	0.9487	0.0513	0.26	9.73	90	9.00	4.613	4.388	48.76
95	0.9747	0.0253	0.06	4.93	95	4.75	2.399	2.351	49.49
95.5	0.9975	0.0025	0.0006	0.4993	99.5	0.498	0.249	0.249	50.00

と、本血液型因子は陽性遺伝子(gene)・ D と陰性遺伝子・ d とによって支配されるが、 D は dominant, d は recessive である。そして d の値は $\sqrt{\text{陰性率}(\%) \times 10^{-2}}$ によって求められ、 D の値は $1-d$ によって求められる。ついで $(D+d)^2 = D^2 + 2Dd + d^2$ のうち、 $D^2 + 2Dd$ が Rh 陽性、うち D^2 が同型接合体陽性(homozygous positive), $2Dd$ が異型接合体陽性(heterozygous positive)であり、 d^2 が Rh 陰性である¹³⁾。ABO 式血液型は A, B および O の3つの遺伝子によって支配されるので上記とはやや異なる⁴⁾が、大部分の血液型に関しては上記の計算法があてはまる。したがって、上記の d^2 (陰性率)が0.5%から段階的に99.5%までの場合について計算し、夫婦間不適合頻度ならびに母児間不適合頻度と、それらに関連する数値とを求めてみると表1のごとくなる。その結果、いかなる陰性率の血液型についても母児間不適合頻度は15%以下であること、母児間不適合頻度は夫婦間不適合頻度より常に小であり、その差、すなわち夫婦間不適合であつても母児間不適合を escape し得る確率は陰性率が高くなるほど大であることがわかる。したがってさきに引例した逆転の組合せについて、陰性率が20%であつても80%であつても、夫婦間不適合頻度は同じ16%でありながら、母児間不適合頻度は、

陰性率・20%の場合の11.065%に比し、陰性率・80%の場合は8.444%とかなり小である。さらに夫婦間不適合であつても母児間不適合を escape し得る確率(表1の最右欄の $A-B/A \times 100$)をみると、前者の30.90%に比し後者は47.225%と、差がさらに大となつていことがわかる。この陰性率の上昇に伴う escape 率増加の理由は、陰性率の上昇に伴って陽性群における異型接合体陽性 $2Dd$ の比率が増加するためであることも、表1の数値から理解可能と思う。

ついで図1は日本人と白人とについて、Rh 陰性率の多寡も考慮に入れて、個々の Rh 陰性婦人に対する結婚および妊娠に際しての危険率を比較して示したものである。まず円の大小からうかがわれ得るごとく、本邦では Rh 陰性婦人の絶対数が少ないことは喜ばしい。しかし反面、個々の Rh 陰性婦人についての危険を escape できる確率一究極的には児が自分と同じ Rh 陰性であることの期待可能率一は、日本人の方が遙かに低値であることが明瞭である。いささか余談めくが、後述(VI)する抗-Rh₀(D) IgG 製剤が、原則的には予防剤は健康保険適応とはならないとする本邦の建前があるにもかかわらず、健保適応となつている理由の一端は、いま述べたごとく、本邦の Rh 陰性婦人は数こそ少なけれ、危険率が非常に高いとい

図1 本邦と欧米との個々のRh陰性婦人に対する危険率の比較



註 ①円の大小は、ある程度、絶対値の大小を意味する。

②最内円はRh陰性率を、中円は夫のRhの陰陽および陽性者におけるzygosityの%を、外円は生れる児のRhの陰陽の%を意味する。

うことにあるのではないかと考えられる。

II. 血液型の判定は妊娠のたびごとに!!

「人間の血液型は生涯不変」というのは真理である。が反面、「人間のやる検査に誤判は絶無ではあり得ない」ということも言える。しかも血液型誤判の影響はいろいろと甚だ深刻である。しかし血液型判定が患者に与える負担は物心両面とも、さほど大ではない。これらの諸点より考え、著者は本項のタイトルをキャッチフレーズとして唱導するものである。

正確な血液型誤判率を知ることは容易ではない。しかし野田³⁾によれば、かなり旧聞に属する時代のものも含まれているようではあるが、最もpopularなABO式血液型について6.1%という驚くべき高値が報告されているほどである。ABO式血液型の判定には、すべての血液型について行われる“おもて検査”とともに“うら検査”(back-typing)も可能であり、現在は両者の併施が義務づけられていることでもあり、野田の言うような高い誤判率は考えられない。とはいえ、日常臨床経験から、案外と少なくはないという実感がある。さらに本稿ではABO式より重大なRh因子につ

いては、主として判定用抗血清の性状の相違に由来する手技上の困難性(ABO式に比しての)があり⁷⁾、さらにはABO式とは違って“うら検査”によるチェックはまずは望み得ず、“おもて検査”一本に頼らなければならないという不利も存在する。したがって、どうしてもABO式血液型よりも誤判率が高いようであり、著者教室で行っている年間400~500例の疑母児間血液型不適合妊娠の検査症例においても、毎年数件の誤判例に遭遇する。より具体的な例をあげて説明すると、妊娠中Rh陽性と言われていた母体から生れた児が早発性重症黄疸を発症したため、高次医療機関へ転送して検査したところ、児はRh陽性、直接クームス試験(direct Coombs' test)〔別名・直接抗ヒトグロブリン試験(direct anti-human globulin test)〕も陽性であつたため、母体も検査してみた結果、Rh陰性かつ既感作で抗Rh抗体を所有していると判明した。すなわち児はまがいもなくRh因子不適合HDNと診断されたとのことで、善後処置について相談を受けた記憶がある。またマスコミの報道であるが、初回妊娠時のRh陽性という結果を全面的に信用し、2回目妊娠時の血液型判定を省

略したがために第2児がHDNによると思われる重症黄疸、ひいては核黄疸→脳性麻痺におちいつていたところ、3回目妊娠で他医にかかつて血液型判定を施行され、初回妊娠時のRh陽性は誤判であつたという複雑な経過の症例もあつたようである。医療業務は今後ますます分業化し、co-medical sideの果す役割はさらに増加するであろうことを考えるとき、上記のごときdoctorおよびco-medicalの双方にかかわるトラブルもますます増加する可能性が考えられる。かかるトラブルは患者にとつてはもちろん、doctorとco-medical相互のためにも、極力回避すべきであることはいうまでもない。その根本的対策はいろいろと困難であろうから暫くおくとしても、妊娠時の血液型判定は妊娠のたびごとにということを励行すれば、この種のトラブルは大巾に減少可能と考えられる。

III. すべての妊婦について不規則抗体スクリーニングを!!

冒頭に述べたごとく、HDNの大部分はRh因子不適合によるものとはいえ、Rh系亜型因子やRh系以外の諸種血液型因子の不適合によるHDNも無視はできない。ことに、これまた冒頭に述べたごとく、抗-Rh₀(D) IgG製剤による予防法の普及によつてHDNの原因血液型因子別分類に変貌がもたらされていることを考えるとき、上記のRh因子以外の血液型因子の占める比重が相対的に増加するわけであるから、とくにその感が深くなる。

ちなみに、欧米では抗-Rh₀(D) IgG製剤の普及以前の1976年ごろまでについては、たとえばGiblett¹¹⁾によればRh因子不適合が93%で、残りは6%がRh系亜型因子不適合、1%がRh系以外の不適合によるとされていたが、抗-Rh₀(D) IgG製剤の普及後については、Kornstad¹²⁾によればRh因子不適合は依然第1位とはいえ58.45%と相当減少しており、逆にRh系亜型因子不適合が28.37%、Rh系以外の不適合が13.12%と、ともにかなり増加したとされている。なおKornstadによればRh系因子についてはE因子が15.76%と最多、以下c因子の6.59%、C因子の4.30%、(E+c)因子の1.43%、e因子の0.29%であり、Rh系以外についてはK因子が9.17%、Fy^a因子が4.10%とされている。

これらの事実、および本邦ではもともとRh因子不適合の比重が欧米に比しかなり小(著者の1971年の統計ではRh因子・73.43%、Rh系亜型・24.81%、Rh系以外・1.75%)で、Rh因子以外の比重が相対的に大であることを考えると、Rh因子の陰陽にかかわらず全妊婦について不規則抗体スクリーニングを施行するのは甚だ賢策といふべきであろう。著者教室では全妊婦について原則として各trimesterに1回施行することとしている。なおRh陰性妊婦についても、抗Rh抗体が証明されない未感作である限りは各trimesterに1回で十分である。ただし抗Rh抗体に限らず、IVで述べるHDN発生につながる危険性のある抗体—平たく言えば7S抗体、すなわち間接クームス法(間接抗ヒトグロブリン法)や酵素処理血球使用法などで反応する1価(不完全)抗体—が証明された場合は、検査間隔を短縮する必要がある。その程度は、抗体価によつてある程度異なるが、妊娠8カ月まではほぼ4週間に1回、それ以降は1ないし2週間に1回とする。

この不規則抗体に使用する検査法は、2価(完全)抗体[bivalent (complete) antibody]に対してはもちろん食塩水凝集法(saline agglutination test)⁷⁾のみでよいが、1価(不完全)抗体[univalent (incomplete) antibody]に対しては、種々ある検査法のうち最も普遍的かつ信頼度の大きな間接クームス法(indirect Coombs' test)[別名・間接抗ヒトグロブリン法(indirect anti-human globulin test)⁷⁾を第一に採用すべきであるが、これとともに、鋭敏性に利点を有する酵素処理血球使用法(test with enzyme-treated red cells)⁷⁾を併用するのが望ましい。著者教室でもその方針をとっているが、酵素としてはbromelainを使用している。trypsinもbromelainに劣らない。なお本項に述べた血清中不規則抗体スクリーニングはほとんどのcommercialの検査業者が施行してくれるので外注に出してもよい。

IV. 妊婦血清中に不規則抗体が発見された場合にとるべき措置

抗Rh抗体はもちろん、それ以外でも何らかの不規則抗体が妊婦血清中に発見された場合は、一応要注意として対処すべきである。このことはHDNの問題のみならず、分娩時などの輸血の場合をも含めてである。しかし、すべての不規則抗

体が HDN 催起能を有するわけではないから、ただちに深刻に考える必要はない。その理由は、まず第 1 には、検出される抗体が 2 価（完全）抗体のみの場合は HDN にはつながらない。その理由は、2 価（完全）抗体は 19S 抗体で胎盤通過は不可能であるからである。ただし、はじめは 2 価（完全）抗体のみであつても、漸次 hyperimmune となつて 1 価（不完全）抗体も出現してくることがあるので、前述の間隔での検査反復は必要である。つぎに、1 価（不完全）抗体が証明されても微弱であつて、酵素処理血球使用法でのみ反応陽性の場合、さらには間接クームス法（間接抗ヒトグロブリン法）でも陽性であつても抗体価が 1～2 倍の低値では、児はまずは非罹患である⁶⁾。しかし 4 倍以上となると、V で述べる児臍帯血球の直接クームス試験（direct Coombs' test）〔別名・直接抗ヒトグロブリン試験（direct anti-human globulin test）〕が陽性に出て罹患児である可能性が高い⁶⁾ので、高次の医療施設に相談するのが賢明である。なお抗体価が間接クームスで 16～32 倍以上の場合、あるいはそれ以下でも既往に激症罹患児歴がある場合などには羊水分析（spectrophotometric analysis of the amniotic fluid）による胎児罹患度の判定など専門的検査、さらには子宮内胎児輸血（intrauterine fetal transfusion）や母体の血漿交換（plasmapheresis）などの高度の治療が必要である⁸⁾から、高次の医療機関へ紹介すべきである。

上述のごとく抗体価が高い場合にはかなり深刻である。とくに抗 Rh 抗体である場合、本邦では表 1 の数値や図 1 から明瞭なごとく、児が Rh 陰性であつて罹患を escape できる確率は僅少である。しかし、抗 Rh 抗体について多く遭遇する抗 E 抗体（著者⁹⁾の 1971 年の統計では 16.78%）に関しては、日本人でも E 陰性率は 53%⁶⁾であるから、表 1 の数値からわかるように HDN escape 率はかなり高い。極端には夫も E 陰性であつて、抗 E 抗体は既往輸血あるいは前夫の所産であるということもある。このことからわかるように、高力価抗体が証明されたから HDN 必至と考えるのは早計であり、当該血液型因子の陰性率をも検討して冷静に対処すべきである。

V. 全出生児について臍帯血の直接クームス試験（直接抗ヒトグロブリン試験）の実施を!!

全出生児について臍帯血により直接クームス試験（direct Coombs' test）⁷⁾〔別名・直接抗ヒトグロブリン試験（direct anti-human globulin test）〕を施行すれば、すべての HDN 罹患児を出生時にチェックすることができる。ことに Rh 因子以外のいわば“minor blood types”といわれるものの不適合による HDN のチェックに有効である。その理由は、本試験の陽性は何らかの 1 価（不完全）抗体が抗原陽性血球に附着（coating）する事実を物語るものであるから、本試験は HDN の診断上、最終的、決め手的価値を有するものであることにある。したがつて臍帯血の本試験が陽性の場合には、母体血清の不規則抗体検査を施行して抗体の存否をチェックし（著者の III に述べた方針では既済であるべきであるが）、証明される抗体の同定（identification）⁷⁾を行い、さらにその結果に対応しての親子 3 人の血液型判定を行い、原因不適合血液型因子の決定を行うべきである。また児の血液形態学的検査や血清ビリルビン値の経時測定などの臨床諸検査および貧血、黄疸、肝脾腫等々の臨床諸症状の綿密な観察を行い、交換輸血などの治療開始時期を失しないようにする必要がある。ただし、直接クームス試験（直接抗ヒトグロブリン試験）の陽性は直ちに交換輸血の適応を意味するものではなく、本試験陽性であつても、血清学的レベルにおける罹患に過ぎず、顕著な臨床症状をあらわさないですむものも少なくはないことを知っておく必要がある。

VI. 抗-Rh₀(D) IgG 製剤投与による母体感作成立予防法の実施について

本予防法は、母体の Rh 感作の多くは Rh 陽性児分娩後に発生するものであることに鑑み、未感作 Rh 陰性母体の Rh 陽性児分娩後可及的早期（72 時間が一応の限度）に、強力抗 Rh 抗体たる抗-Rh₀ IgG 製剤を投与して母体感作の成立を防止し、次回妊娠の Rh 陽性児の HDN 罹患を予防せんとするものである⁵⁾。その有効性は、III に紹介したごとく、本予防法の普及後は HDN の原因不適合血液型因子分類が変貌しつつあることによつて明らかである。したがつて現在では本予防法を施行するのが常識となつている。ただし、本予防法を実施すれば分娩後の感作成立を完全に防止し得るというわけではないから、次回妊娠になつてからの母体血清についての抗体検査は是非必要である。

本予防法の適応条件中最も重要なことは、母体が完全なる未感作であるべきことである。具体的に言うと、酵素処理血球使用法によつてのみ検出可能な微弱抗体のみしかない極く弱い感作成立の状態であつても、本予防法は失敗に終る。逆に言うと、本予防法失敗例の中にはかかる微弱感作成立の状態を看過して投与されたものが多いと考えられる。ただし、かかる投与例でも別に副作用はないから、“感作成立”の確認が困難な場合には投与しておく方が賢策である。

また生れた児の Rh 因子の陰陽が確認不能な場合にも投与するのが賢策である。生れた児は Rh 陰性であつたとしても、副作用はなく、費用が無駄になるのみである。また自然流産や人工中絶、さらには異所性妊娠の手術、あるいは稀とはいえ染色体検査などの目的での羊水採取後にも、上記と同じ考え方で投与するのがよい。日本人については、表 1 や図 1 からわかるように Rh 陰性児が懐妊されている確率は小であるから、とくに投与するのが望ましい。

なお、予防ということで関連して述べておきたいのは、帝王切開、胎盤用手剝離、鉗子分娩、curettage などの諸操作や陣痛促進剤の乱用などは胎児血球の母体移行 (feto-maternal hemorrhage) を促進するおそれがあるので、Rh 陰性妊、産、褥婦に対しては、これらをできるだけ回避するという配慮が望まれる。

むすび

母児間血液型不適合妊娠の管理について、著者教室で routine work として行っていることを中心にして解説を加えた。しかしこれらは初歩的、基礎的なものであり、IV で言及した羊水分析や子宮内胎児輸血あるいは母体の血漿交換などの専門的、高度な管理については紙数の都合もあつて述べ得なかつた。しかし最近、多くの海外文献⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾で強調されているごとく、超音波診断技術の飛躍的進歩や病的未熟児治療法の長足の進歩などを主因として、上記のごとき高度感作 Rh 陰

性妊婦に対する積極的干渉法ともいふべき管理～治療法について、その施行時期などに相当の変革がもたらされている。したがつて、これらの点についても、近く、本誌の本篇をかりて、著者教室の経験症例を中心として解説させてもらいたいと考えている。

文 献

1. 木原行男：産婦人科領域における血液型不適合の問題 (宿題報告)。日産婦誌, 6: 449, 1954.
2. 古賀康八郎, 白川光一：血液型不適合に関する問題。日本産婦人科全書, 第27巻のIII (新生児の生理及び病理 (III)) (樋口一成ら編), 245, 金原出版 KK, 東京, 1963.
3. 野田金次郎：血液型の新しい知識。第3版, 37, 南山堂, 東京, 1976.
4. 白川光一：新生児血清中の抗 A, 抗 B 抗体, 特にその 1 価抗体に関する研究。日産婦誌, 9: 1515, 1957.
5. 白川光一：新生児溶血清疾患の予防法—抗 Rh (D) IgG 投与法—。日本臨床, 28: 1905, 1970.
6. 白川光一：本邦の新生児溶血性疾患に関する研究 (宿題報告)。日産婦誌, 23: 730, 1971.
7. 白川光一：免疫学的検査法。現代産科婦人科学大系, 15巻 A (産科診断学 I) (鈴木雅洲ら編), 77,, 中山書店, 東京, 1972.
8. 白川光一：胎児—新生児溶血性疾患の臨床。医学のあゆみ, 90: 659, 1974.
9. Bowman, J.M. and Manning, F.A.: Intrauterine fetal transfusions: Winnipieg 1982. Obstetrics and Gynecology, 61: 203, 1983.
10. Clewell, W.H., Dunne, M.G., Johnson, M.L. and Bowes, W.A.: Fetal transfusion with real-time ultrasound guidance. Obstetrics and Gynecology, 57: 516, 1981.
11. Giblett, E.R.: Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Clin. Obstet. Gynec., 7: 1044, 1964.
12. Kornstad, L.: New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. —Frequency and clinical significance—. Acta Obstet. Gynec. Scand., 62: 431, 1983.
13. Race, R.R. and Sanger, R.: Blood Groups in Man. 2nd ed., 111. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A., 1954.
14. Scott, J.R.: Changes in the management of severely Rhimmunized patients. Amer. J. Obstet. Gynec., 149: 936, 1984.