

診 療

Jk^a 不適合妊娠によると考えられた胎児水腫の1例

大阪大学医学部産婦人科学教室

*大阪府立母子保健総合医療センター

水谷 隆洋 谷澤 修 今井 史郎*
 末原 則幸* 竹村 喬* 和田 芳直*
 藤田 富雄* 木戸口公一* 中山 雅弘*

Hemolytic Disease of the Newborn Due to anti-Kidd,
 Jk^a Sensitization during Pregnancy

Takahiro MIZUTANI, Osamu TANIZAWA, Shiro IMAI*,
 Noriyuki SUEHARA*, Takashi TAKEMURA*, Yoshinao WADA*,
 Tomio FUJITA*, Kinichi KIDOGUCHI* and Masahiro NAKAYAMA*

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Medical School, Osaka

**Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute
 for Maternal and Child Health, Osaka*

Key words: Hydrops fetalis • Kidd, Jk^a • Complement • IgG subclass

緒 言

妊娠初期にスクリーニングとして血液型検査を行うことが定着し、Rh₀(D)陰性妊婦に対する管理も確立されつつあることなどから、血液型不適合妊娠による重症の胎児水腫の発症は減少してきている。しかし現在、多くの施設で行われている検査は、ABOとRh₀(D)血液型のみであるため、これら以外の比較的抗原性は弱い、胎児水腫をおこしうる血液型による不適合妊娠を予知することはいまだ困難である。

今回、大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、抗D抗体と抗Kidd(Jk^a)抗体がともに母体血清、臍帯血清中より検出された胎児水腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者は35歳、2回経妊2回経産。家族歴、既往歴は特記すべきことなし。輸血歴なし。再婚であるが、前夫との間に妊娠は成立せず。

妊娠歴：第1子は昭和56年、39週で3,720gの女児を近医にて出産。妊娠初期に施行された母体の

血液型検査ではA型Rh₀(D)陽性であった。児は母乳栄養で正常に経過、退院となった。第2子は昭和58年37週で3,550gの男児を近くの助産院で出産。この妊娠中には前回の結果の本人申告により、血液型検査は施行されなかつた。児にはとくに異常はみられず、母乳栄養にて正常に経過、治療を要するような黄疸の出現もなく退院となった。

現病歴：無月経を主訴として前回と同じ助産院を受診、尿妊娠反応陽性で最終月経より妊娠10週と診断された。今回も血液型検査は行われなかつた。妊娠中の経過は、中期までは順調に経過したが、32週頃より体重および腹囲の著明な増加傾向がみられるようになった。さらに36週の受診でも尿蛋白、増強する浮腫を指摘され、昭和61年9月9日、大阪府立母子保健総合医療センターに紹介となった。

初診時所見：血圧106/60mmHg、下肢の浮腫(++)、蛋白尿(+)で、軽症の妊娠中毒症と診断した。さらに患者の腹囲が異常に大であり(100

cm), 羊水過多の有無および胎児発育の詳細のため超音波検査を行った。超音波では, BPD, FL は週数相当であつたが, FTA (Fetal Trunk Area) のみが異常に大きく, 頭部および全身にわたる浮腫と腹水がみられた。また胎盤は肥厚しており, 羊水過多もみられた。胸水, 心嚢液は認めなかつた。以上の超音波所見より胎児水腫と診断した。NST を行つたところ, base line 120bpm, acceleration (—), loss of variability で, 軽度の子宮収縮の後に毎回 late deceleration がみられた。胎児仮死の診断のもとに緊急帝王切開を施行し, 3,398 g の女児を Apgar 1/3 で娩出した。児は全身蒼白で強度の浮腫を認め, 自発呼吸なく, 挿管後 NICU に収容された。羊水量は多く (出血込み 1,300ml), 黄褐色を呈していた。胎盤は235mm×225mm×35mm, 重さ1,215g で肉眼的に貧血様, かつ強度に浮腫状でもろく, 浸出液の漏出を認めた。胎盤の組織検査では, 絨毛は著しく浮腫状を呈し, Langhans 細胞が所々にみられ血管内には有核赤血球が多数みられた。

臍帯血検査では Hb 1.8g/dl と強度の貧血があり, 血液型は O 型, Rh₀(D) 陽性, 直接クームス陽性で, 出生直後の新生児末梢血の血球分画では赤芽球が567%と著増していた。手術直前に行つた母体血の検査で血液型が A 型 Rh₀(D) 陰性と判明, 間接クームス陽性で, 抗 D 抗体価が 8 ~ 16 倍 (クームス法) を示した。以上より Rh₀(D) 血液型不適合妊娠による胎児水腫と診断した。

さらに胎児水腫の原因の精査のため, 大阪府南大阪赤十字血液センターに母体血清, 臍帯血清中の抗体および家族全員の血液型の精査を依頼した (表 1)。分娩直後の母体血清中より抗 D 抗体 (16 倍) のほかに, Jk^a抗体 (8 倍) が検出された。臍帯血中には母親由来と考えられる抗 D, 抗 Jk^a抗体が検出された。さらに抗体解離試験でも抗 D, 抗 Jk^a抗体ともに認められた。この夫婦では, 夫が Rh₀(D)陽性, Jk^a陽性, 患者が Rh₀(D)陰性, Jk^a陰性で, 第 1 子, 第 2 子, 第 3 子ともに Rh₀(D)陽性, Jk^a陽性であつた。したがつて, 胎児水腫の原因として Rh₀(D)不適合, および Jk^a不適合の両者の関与が考えられた。

表 1 家族全員の血液型, 母体血清抗体価および臍帯血検査結果

	ABO 式	Rh 式	Kidd 式
患者	A	Ccdee	Jk ^{a-b+}
夫	B	CCDee	Jk ^{a+b+}
第 1 子	B	CCDee	Jk ^{a+b+}
第 2 子	AB	CCDee	Jk ^{a+b+}
第 3 子	O	CCDee	Jk ^{a+b+}

母体血清	抗 D 抗体	1 : 16
(AHG)	抗 Jk ^a 抗体	1 : 8
臍帯血	抗 D 抗体	(+)
	抗 Jk ^a 抗体	(+)
臍帯血血球抗体解離試験		
	抗 D 抗体	(+)
	抗 Jk ^a 抗体	(+)

表 2 母体血清および臍帯血清中の抗 D 抗体, 抗 Jk^a抗体のサブクラス

1. 臍帯血血清

Cell	Broad	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
CcDEe, Jk ^{a-b+}	+ ^w	+ ^w	+ ^w	—	—	—
ccdee, Jk ^{a+b+}	+ ^w	—	—	—	—	—

2. 母体血血清

Cell	Broad	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
CcDEe, Jk ^{a-b+}	+	+	+	—	+	—
ccdee, Jk ^{a+b+}	+	+	+	—	±	—

次に臍帯血中の補体値を検討した。臍帯血清中 C₃ = 81.5mg/dl, C₄ = 24.0mg/dl といずれも妊娠 36 週での正常上限⁹⁾であつた。また臍帯血球の直接抗グロブリン試験では, 広範囲クームス血清および抗 IgG 単独クームス血清では (+) であつたが, 抗 C₃, C₄ クームス血清では陰性であつた。しかしながら, 臍帯血漿中 C_{3d} は 2.52mg/dl (36 週正常値 0.27 ~ 0.86⁹⁾) と著明に高値を示した。

さらに, 母体血清および臍帯血清中の抗 D 抗体, 抗 Jk^a抗体のサブクラスの検討を行つた (表 2)。その結果母体血清中に抗 D, 抗 Jk^a抗体いずれにも IgG1 が検出されたが, IgG3 も弱いながら認められた。臍帯血中では抗 D 抗体で IgG1 が認められた。

なお異常ヘモグロビン症の可能性は臍帯血ヘモグロビン分画の解析から否定された。

児は現在, 中等度の脳性麻痺および精神発達遅

滞により、理学療法に通院中である。

考 察

最近では、Rh₀(D)陰性の妊婦に対して、妊娠中または分娩後に抗Dグロブリンを投与することにより母体の感作を防ぎ、また感作されたものに対しても、抗体価や羊水のΔODの上昇例に母体血漿交換や胎児輸血などの治療が行われるようになり、Rh₀(D)不適合による胎児水腫の頻度は減少してきている。Rh₀(D)不適合妊娠では母体の抗体価と胎児水腫の重症度とは必ずしも一致しないが、本症例のように既往罹患児がない場合は、16倍以下の抗体価では胎児水腫はおこらないとされている⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。本症例では母体抗D抗体価は8～16倍と低く、したがって抗D抗体のみによつて胎児水腫がおこつたとは考えにくい。

Kidd式血液型は1951年、Allen et al.によつて発見されて以来²⁾、新生児溶血性疾患の原因となりうる血液型として外国ではいくつかの報告があるが、Kidd(Jk^a)不適合による胎児水腫の報告は本邦ではみられない。Kidd式血液型は常染色体上に座を占める優劣のない一对の対立遺伝子Jk^a、Jk^bに支配され、本邦ではJk^{a-b-}のホモ接合体を除く3種類が確認されている。Kidd式抗体は、輸血に対する遅延性輸血副作用や、新生児溶血性疾患の原因となるが、以下のような臨床的な問題点を持っている。まず、反応に補体に関与するという点である。このため抗体価が低くても強い溶血をおこし、抗体価と児の貧血の程度は相関関係がないといわれている³⁾。本症例でも、母体の抗Jk^a抗体価は8倍と低値であるが、臍帯血中C_{3d}が高値を示していることから、少なくとも妊娠中に補体系が活性化される病態があつたと考えられ、Kidd(Jk^a)抗体が溶血に関与したことが強く示唆された。つぎに、Kidd抗体は一般的な検査で検出されにくい。これはこの抗体が補体依存性であるため、血清が新鮮でない場合には、反応がおこらないことがあるためである⁸⁾¹²⁾。第3に、Kidd抗体による不適合妊娠は、他の血液型不適合と合併していることが多い。Dorner et al.は、Jk^aによる不適合妊娠のcase reportをまとめ、抗Jk^a抗体を母体血中に認めたもの12例のうち7例で他の不規則性抗体

が同時に検出されたとしている³⁾。

本症例においても抗体価は低いながら抗D抗体も検出されたが、Jk^aに比べ抗原性の強いD抗原に対して反応したことによつてより弱いJk^a抗原に対する反応性が増強され、その結果抗D、抗Jk^a抗体ともに産生されたと考えられる¹⁰⁾。

一方、最近、血液型不適合妊娠で溶血の程度と抗体における特定のIgGサブクラスとの相関が報告されている。すなわちIgG1とIgG3はともに補体やマクロファージとの結合性があるためより溶血をおこしやすいと考えられており、本症例でもIgG1と、弱いながらIgG3が抗Jk^a、抗D抗体ともに認められた。IgG1は、補体の結合性はIgG3ほど強くはないが、十分に溶血をおこしうる抗体であり、浮田は、妊娠による感作ではIgG1のみのものが大部分であるとしている¹⁾。IgGサブクラスからは抗D、抗Jk^aともに溶血の原因になり得ると考えられるが、臍帯血C_{3d}が高値であること、および抗D抗体のIgG1感作血球は補体を活性化することはないといわれていることから⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾、本症例では胎児水腫の原因としてJk^a血液型不適合の存在が強く疑われる。

結 語

本症例は、抗D抗体および抗Jk^a抗体が母体血、臍帯血、臍帯血血球抗体解離試験で検出されたが、補体系が活性化されたと考えられることより、抗Jk^a抗体が胎児溶血の原因の一つであると示唆された。

稿を終えるにあたり、ご協力いただいた大阪大学医学部附属病院輸血部、倉田義之先生、押田真知子先生、大阪府立母子保健総合医療センター検査部、清水 章部長、宮野章先生、大阪府南大阪赤十字血液センター、吉村敬次先生および倉敷中央病院、浮田昌彦先生に深謝致します。本論文の内容要旨は第76回近畿産婦人科学会学術集会にて発表した。

文 献

1. 浮田昌彦：血液型不適合妊娠についての最近の進歩。臨産，38：653，1984。
2. Allen, F.H., Diamond, L.K. and Niedziela, B.: A new blood-group antigen. Nature, 167: 482, 1951.
3. Dorner, I., Moore, J.A. and Chaplin, H. Jr.: Combined maternal erythrocyte autosen-

- ization and materno-fetal Jk^a incompatibility. Transfusion, 14: 212, 1974.
4. *Engelfriet, C.P.*: A seminar on immune-mediated cell destruction. chap. 5 (ed. C.A. Bell), American Association of Blood Banks, Chicago, Illinois, 1981.
 5. *Filbey, D., Berseus, O., Lindeberg, S. and Westrom, G.*: A management programme for Rh alloimmunization during pregnancy. Early Human Development, 15: 11, 1987.
 6. *Frada, V.J.*: The Rh problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol., 93: 321, 1965.
 7. *Garratty, C.*: CRC critical reviews in clinical laboratory sciences. Vol. 20:25. American an Red Cross Blood Services, Los Angeles, 1984.
 8. *Howell, P. and Ciles, C.M.*: A detailed serological study of five anti-Jk^a sera reacting by the antiglobulin technique. Vox Sang., 45: 129, 1983.
 9. *Miyano, A., Nakayama, M., Fujita, T., Kitajima, H., Imai, S. and Shimizu, A.*: Complement activation in fetus: Assessment by the levels of complement component and split products in cord blood. Diag. Clin. Immunol., 5: 86, 1987.
 10. *Mollison, P.L.*: Blood transfusion in clinical medicine 7th ed. 237, 268. Blackwell Scientific Publication. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1983.
 11. *Queenan, J.T.*: Modern Management of the Rh Problem, Hoeber Medical Division, New York, 1967.
 12. Technical Manual of the American Association of Blood Banks 8th ed. (ed. K.F. Widmann), 1981.
 13. Williams Obstetrics 7th ed. (eds. J.A. Pritchard., P.C. MacDonald and N.F. Gant), 775. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1985.
 14. *Zeitlin, R.A. and Boorman, K.E.*: Premature induction—Its advisability and limitation as a means of preventing intrauterine death due to haemolytic disease of fetus. Proc. 10th Congress International Society of Blood Transfusion. 933. Stockholm, Karger (Basel).

(No. 6605 平1・5・9 受付)