Rho (D) 陰性妊婦の感作予防に関する検討

—妊娠中と分娩後の RhIG 使用—

中 村 幸 夫 齋 藤 良 治

弘前大学医学部産科婦人科学教室

(昭和63年5月24日受付)

PREVENTION OF Rho(D) ISOIMMUNIZATION

—Survey of the Administration of RhIG During Antepartum and Postpartum Period—

Yukio Nakamura and Yoshiharu Saito

Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University School of Medicine

The first Japanese survey of the administration of Rho(D) immune globulin (RhIG) during antepartum and postpartum period is reported. RhIG were injected to 24 Rho(D)-negative pregnant women (total number of 32 pregnancies) at the most adequate period at Hirosaki University Hospital between 1984 and 1988. Among these groups, no Rho(D)-negative woman was sensitized. Abnormal findings have not been found in these newborn babies.

緒 言

抗 D 免疫グロブリン (RhIG) を分娩後に使用することは、現在の産科臨床では一般的なことである。これの使用の結果、Rho (D) 不適合妊娠による母体感作は、急激に減少してきた。しかし、不幸にして感作を一旦受けると、抗体を産生してしまう場合も考えられる。そのような例では、母体の血漿交換や子宮内胎児輸血が必要となる場合があり、その際には必ずしも予後良好とは言えない¹⁾。さらには、それらに伴う肝炎などの合併症や医療費が高額になるなどの問題もある。これらの問題を生じないためにも、母体感作の予防を徹底することは重要である。

一般に、分娩を前提としない妊娠の場合には、血液型 (D 因子) 検査は、必ずしも全例には行われていない。そのため、D 陰性者の一部が見逃されることがある。また、分娩後の RhIG 使用のみでは防止できない、妊娠中の母体感作例もあり、D 既感作妊婦は今なお、跡を絶たないのが現状である²⁾。弘前大学 (産科) では、妊娠中の母体感作をも予防する目的で、1984年12月1日から、D 未感作妊婦の管理方法を後述する方式に改めた。本稿

では、現在まで3年間余の実施状況を調査し、その効果などについて報告する。

対象および方法

1. 対象

1984年12月1日から1988年4月30日までの間に、弘前大学医学部附属病院産科婦人科で管理された D 陰性婦人は29名であった。そのうち、D 既感作の3例と妊娠末期に里帰りしてきた2例を除いた、24例 (延べ妊娠32回) を調査の対象とした。

2. 弘前大学の D 未感作妊婦管理

1981年11月から全妊婦にたいして行われている Type and Screen³⁾の結果、D 陰性で未感作と判定された妊婦の場合は、図1のチャートに従い RhIG を使用する。実際には、抗 D 人免疫グロブリン—ミドリ (ミドリ十字) 1バイアル (抗 D 抗体 250 μ g 相当) を、次のような時期に、筋肉内注射している。

すなわち、妊娠28週に行われる検査で、抗 D が検出されない場合には、RhIG を使用したうえで、分娩に備えている。一方、28週以前に、切迫流産などによる経胎盤出血⁴⁾の危険が考えられる場合には、抗 D をチェックしたうえで RhIG を使用し

図1 D未感作妊婦の管理方式（弘前大学，1984年12月1日）

ておく。分娩後は、ただちに臍帯血につき必要な諸検査を行い、血液型がDかD^u陽性であって、直接抗グロブリン試験が陰性（抗D以外の抗体によって陽性となったものは陰性として扱う）の場合は、出来るだけ早く（遅くとも72時間以内）に、RhIGを使用する。その際、母体血から抗Dは検出されないのが通常である。もし弱陽性であっても、その原因として妊娠中に使用したRhIGの影響も十分に考えられるので、RhIGを使用したのち抗Dのfollow upをする。流早産や子宮外妊娠などの場合にも、分娩の際と同様72時間以内に、RhIGを使用している。その際も、児がD陰性と確認された場合には、当然ながらRhIGは不要である。

結 果

上述の方式により管理を受けた、D陰性妊婦24例の合計32回の妊娠経過は、表1に示すごとくであった。すなわち、症例1から5までの（症例2の2度目も含む）6回の妊娠は流産に終わっており、その際RhIGが使用された。なお、RhIG使用6週間後には、血清中から抗Dが検出される症例はなくなった。症例2の3度目、症例3の2度目と3度目、症例4、5、11、15の2度目、そして症例6から24までの、延べ26回の妊娠では、28週にRhIGを使用してから分娩しており、分娩後もRhIGを使用した。このうち、症例6、7、8は切

迫流産の徴候もあったため、その際にもRhIGを使用した。出生した児は、全例D陽性であったが、貧血や高ビリルビン血症など溶血性疾患を疑わせるような徴候は見られなかった。また、産褥6週には全例で抗Dが陰性化しており、RhIGによる考えられる副作用は認められなかった。

考 察

D不適合妊娠による母体感作を予防する目的で用いられるRhIGの効果は、欧米では1960年代初めに既に確認されている。我が国においては、1968年頃から使用され始め、その母体感作予防効果の報告は、1972年の大塚ら⁵⁾によるものが初めてであろう。それ以来、現在の産科診療では、RhIGは広く一般に使用されている。

しかし、RhIGの説明書では、『母子ABO式血液型適合で、Rh式血液型のD(Rho)陽性（直接クームス試験陰性）の胎児を分娩したD(Rho)陰性（間接クームス試験陰性）の産婦に対し、分娩後遅くとも72時間以内に、筋肉内に注射する』と記載されている。このように現段階では、RhIGの使用は分娩後に制限されている。しかし、私たちの成績²⁾は、母体感作予防のためには、RhIGを流早産の後や子宮外妊娠の手術後などにも行う必要があることを示唆するものである。また、妊娠中の母体感作の危険性も考えると、RhIGは、切迫流

表1 各症例の妊娠経過・予後とRhIGの使用状況

症例	妊娠経過・予後とRhIGの使用状況
1	→自然流産†
2	→子宮外妊娠†
2-2	→自然流産†
2-3	→28週†→吸引分娩†
3	→自然流産†
3-2	→28週†→自然分娩†
3-3	→28週†→自然分娩†
4	→自然流産†
4-2	→28週†→帝王切開†
5	→自然流産†
5-2	→28週†→自然分娩†
6	→切迫流産†→28週†→自然分娩†
7	→切迫流産†→28週†→自然分娩†
8	→切迫流産†→28週†→自然分娩†
9	→28週†→自然分娩†
10	→28週†→自然分娩†
11	→28週†→自然分娩†
11-2	→28週†→自然分娩†
12	→28週†→自然分娩†
13	→28週†→自然分娩†
14	→28週†→自然分娩†
15	→28週†→自然分娩†
15-2	→28週†→自然分娩†
16	→28週†→自然分娩†
17	→28週†→自然分娩†
18	→28週†→自然分娩†
19	→28週†→自然分娩†
20	→28週†→自然分娩†
21	→28週†→自然分娩†
22	→28週†→自然分娩†
23	→28週†→自然分娩†
24	→28週†→自然分娩†

†: RhIG 使用

また、上記説明書には、『母子 ABO 式血液型適合で』と記載されているが、ABO 不適合の組み合わせの場合でも抗 D の産生は起こりうるので、RhIG の使用にあたって、ABO 式血液型についての適合か不適合かは考慮しなくて良いであろう。一方、既に私たちは、臍帯血の直接抗グロブリン試験が陽性でも、抗 D 以外の抗体による場合もありうるので、抗体の解離同定をして、抗 D が同定されない場合には、RhIG を使用すべきであることを指摘している⁸⁾。この指摘に基づき、RhIG 使用説明書の昭和60年4月の全面改定版には、『新生児の直接クームス試験陽性は、D 抗体以外の抗体に起因する場合がある。その場合にも本剤を用いることが望ましい』と注釈されている。

結 語

RhIG を分娩後に使用することが一般的になって以来、D 不適合妊娠による母体感作は急激に減少してきた。しかし、感作の防止をもっと徹底するためには、次の3点を励行することが大切であろう。

- 1) 分娩を予定していない場合であっても、妊娠初期に D 因子を正しく判定する。
- 2) 分娩(直)後だけでなく、流早産や人工妊娠中絶後、子宮外妊娠の手術後などにも、D 陰性未感作婦人に対しては RhIG を使用する。
- 3) 妊娠中にも母体感作の恐れがあるので、妊娠28週および経胎盤出血の危険がある場合にも RhIG を使用することが望ましい。

弘前大学(産科)では、上記の考え方に基づいて、1984年12月に D 未感作妊婦の管理方法を改めた。その後、現在までの3年間余に、D 未感作妊婦24例(延べ妊娠32回)が管理されたが、そのうち抗 D の産生をみたものは1例もなく、児にも異常は認められていない。本管理方法の合理妥当性を支持した成績と考えている。

なお本研究の一部は、文部省科学研究費助成金(＃61570779)によるものであり、ここに謝意を表す。

文 献

1) 中村幸夫, 越前屋成広, 吉田秀昭, 大橋正俊, 高野 敦: D 既感作妊婦の管理に関する再検討—血漿交換の適応—, 周産期医学, 16: 610—614, 1986.
2) 中村幸夫, 越前屋成広, 大橋正俊, 品川信夫: 抗

早産や羊水穿刺の際などにも使用すべきであることを示唆している。ただし、上記の場合でも、胎児の D 陰性であることが確認されている際には、分娩の場合と同様に、RhIG 使用の必要はない。白川⁹⁾によると、D 陰性婦人が D 陰性の胎児を妊娠する頻度は、白人が38.72%であるのに対して、日本人では7.2%と非常に低いと報告されている。このことは、我が国においては、D 陰性婦人の頻度は低いものの、母体感作の危険性は逆に高いことを示している。このような観点から考えると、米国で行われている妊娠中期の RhIG の使用⁷⁾は、日本でこそ必要なのではないだろうか。

- D免疫グロブリンの用法に関する再検討。産婦治療, 51: 1014—1017, 1985.
- 3) 中村幸夫, 秋元広之, 田中一人: 産科における血液型の Typing および不規則抗体の Screening —弘前大学における1981年11月より1982年10月までの集計—. 弘前医学, 35: 116—120, 1983.
- 4) 中村幸夫, 佐田郁子, 平岡友良, 田中誠也, 後藤正彰, 藤丸純一, 佐藤 仁, 大石 孝, 野村雪光, 品川信良: 妊産婦における不規則性抗体の産生に及ぼす経胎盤出血の影響。弘前医学, 34: 398—406, 1982
- 5) 大塚晴久, 根岸俊夫, 斉藤 幹: Anti-D, Immune-Globulin による次回妊娠に対する抗体産生の予防。産婦の産生, 24: 147—151, 1972.
- 6) 白川光一: 近年の血液型不適合妊娠の管理法。—とくに本邦の実状に鑑みて—. 日産婦誌, 36: 1969—1974, 1984.
- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of rho(D) isoimmunization (ACOG Technical Bulletin 79). Washington DC, ACOG, 1984.
- 8) Nakamura, Y., Sada, I., Tanaka, S., Nomura, Y. and Shinagawa, S.: Significance of positive direct anti-globulin test for cord blood. —In administration of anti-D immunoglobulin for postpartum immunoprophylaxis—. Acta Obst Gyencol Jpn., 36: 623—625, 1984.
-