症例報告

Rh(E)式血液型不適合妊娠に対する
二重濾過血漿分離交換の1例

栗崎 功己 石塚 修 渡辺 健二 高石 光二*
 大内 秀高* 高橋 裕* 青山 香喜** 加納 洋**
 藤巻 一美*** 細川 哲志*** 白石 隆興***
 市立甲府病院泌尿器科 同産婦人科* 同小児科** 同透析室***

key words: 血液型不適合妊娠, 血漿交換, 交換輸血

〈要旨〉

母子間のRh(E)式血液型不適合妊娠に対し、母体の抗体除去目的で血漿交換を施行した1例を経験した。症例は30歳、女性、Rh式血液型はCCDee、夫はccDEE。今回第2子妊娠に際し、妊娠の継続を強く希望したため、妊娠11週6日より胎児-新生児溶血性貧血(HDN: hemolytic disease of the fetus and the newborn)を予防する目的で血漿交換を施行した(出産まで計71回)。IgG型抗E抗体の抗体価は初診時妊娠5週4日1024倍であった。抗体価は血漿交換前128倍、後64倍で推移したが、32週4日より血漿交換前512倍、後256倍と増加傾向を示した。羊水穿刺は28週1日より約2週間ごとに行い、36週1日まで計6回施行したが、 $\Delta OD450$ は0.085から0.127の間であり、prediction zoneにplotし、いずれも抗体による溶血の可能性の少ない領域であるzone IIにあった。妊娠中の超音波検査では、胎盤の肥厚、胎児の肝、脾の腫大、腹水、胸水、心拡大等異常は認めなかった。36週6日、経腔的に女児を分娩、直接クームス陽性、ヘモグロビン7.0 g/dlと貧血を認めた。交換輸血目的のため当院小児科に入院して光線療法および1回の交換輸血を行い、経過良好にて退院した。

OD450と胎児超音波所見を目安に血漿交換療法を行ったが、誕生女児には貧血、高ビリルビン血症を認めた。HDNを予防するには、場合によっては臍帯血検査やIgGサブクラスの測定も考慮する必要があると思われる。

Treatment of double filtration plasmapheresis for E-incompatible pregnancy

Yoshiki Kurizaki, Osamu Ishizuka, Kenji Watanabe, Koji Takaishi*, Hidetaka Ouchi*, Yutaka Takahashi*, Koki Aoyama**, Hiroshi Kano**, Kazumi Fujimaki***, Satoshi Hosokawa***, Takaoki Shiraishi***

Departments of Urology, Gynecology*, Pediatrics**, and Hemodialysis Unit***, Kofu Municipal Hospital

We report a case that received treatment of double filtration plasmapheresis for E-incompatible pregnancy.

The patient was a 30-year-old pregnant woman. Her blood type was CCDee, and her husband was ccDEE. At the age of 27, she delivered her first baby. We began double filtration plasmapheresis from 11 weeks of gestation, once a week to prevent hemolytic disease of the fetus and the newborn (HDN).

As her serum anti-E antibody titer was 1:1024 after 1 week, we increased plasmapheresis to three times a week. The serum anti-E antibody titer stabilized at 1:64. Puncture of amniotic fluid was performed every two weeks from 28 weeks and 1 day of gestation. $\Delta OD450$ values were plotted into zone II using amniotic fluid spectrophotometric readings. Placental thickening, fatal hepatomegaly, splenomegaly, ascites, pleural effusion and cardiomegaly were not found by ultrasonography. At 36 weeks and 6 days of gestation, she delivered a female infant. The baby showed a hemoglobin level of 7.0 g/dl, and the direct Coomb's test was positive. We performed exchange transfusion and light therapy and the subsequent course was uneventful.

栗崎 功己 現 国立松本病院泌尿器科 〒399-8701 松本市芳川村井町1209 (0263-58-4567)

Yoshiki Kurizaki Fax 0263-86-3183

[受付:平成10年2月3日, 受理:平成10年12月24日]

We performed plasmapheresis according to the data of OD450 and the findings of ultrasonography. However, in some cases, it may be important to examine the IgG subclass and the umbilical vessel blood to prevent HDN.

緒 言

不規則抗体は、妊娠や輸血によって産生された、赤血球に対する抗体である。不規則抗体陽性の女性が妊娠した際、母体の持つ不規則抗体が胎盤を通過して胎児の溶血性貧血を起こしうることが臨床上問題である。我々は、IgG型抗E抗体陽性の妊婦に対し、抗体除去目的の血漿交換を妊娠11週6日より週1回、14週1日より出産まで週3回計71回施行した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：30歳，女性。

主訴：妊娠継続。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。輸血歴なし。

現病歴：Rh式血液型はCCDee。夫はccDEE。27歳時，第1子を出産したが，妊娠30週6日に抗E抗体陽性が判明しており，この時の最高抗体価は8倍であった。今回第2子妊娠し，初診時妊娠5週4日での抗体価は1024倍と高値であったが，妊娠の継続を強く希望したため，妊娠11週6日より胎児—新生児溶血性貧血（HDN：hemolytic disease of the fetus and the

newborn）を予防する目的で週1回の血漿交換を開始した。しかし，抗体価の有意な低下が認められなかったため，14週1日より週3回の血漿交換を施行した。この結果，抗E抗体価は血漿交換前128倍，後64倍で推移した。1997年1月10日32週4日より抗体価は，血漿交換前512倍，後256倍と増加傾向を示した（図1）。

血漿交換の置換液は血漿蛋白分画製剤（PPF：plasma protein fraction）を用い，計71回の血漿交換の血漿処理量の平均は3.46lであった。器材は血漿分離器としてプラズマキュー—PS 0.6を，血漿成分分離器としてエバフラックス2A（1回目のみエバフラックス3A，いずれもクラレ社製）を用いた。また，膜型血漿交換用装置はKM 8800（クラレ社製）を使用した。

1996年9月4日，4回目の血漿交換時に測定したIgGサブクラスは，IgG1が320倍以上，IgG2が10倍，IgG3が40倍，IgG4が10倍以下とIgG1とIgG3が高力価であった（表）。羊水穿刺は28週1日より2週間ごとに行い，36週1日まで計6回施行した。胎児の溶血性疾患の重症度は，妊娠25週以降羊水中ビリルビン様物質の量をスペクトロフォトメトリー法により波長450nmにおける吸光度差（ $\Delta OD 450$ ）を測定し，その値をprediction zoneにplotして評価した。その結果， $\Delta OD 450$ の値は0.085から0.127の間であり，いずれも抗体による溶血の可能性の少ない領域であるzone IIにあった（図2）。妊娠中の超音波検査では，胎盤の肥厚，胎児の肝脾腫，腹水，胸水，心拡大等の異常を認めなかった。1997年2月9日，36週6日に自然陣痛が発来し，経陰的に女兒を分娩（apgar 8点）した。直接クームス陽性，ヘモグロビン7.0g/dlと貧血を認めたため，直ちに交換輸血，および光線療

図1 血漿交換前後の抗体価推移

表 IgG subclass (14週5日)

IgG 1	: 320 倍以上
IgG 2	: 10 倍
IgG 3	: 40 倍
IgG 4	: 10 倍以下

図2 羊水穿刺による $\Delta OD 450$ 値

法を行った。その結果、高ビリルビン血症、貧血とも徐々に改善した。しかし、生後2週目で再びヘモグロビンが7.5 g/dlと貧血を認めたが、その後は順調に経過し、3月31日ヘモグロビン10.4 g/dlとなり、4月1日経過良好にて退院した。

II. 考 察

血液型不適合妊娠では、母体に産生された不規則抗体が赤血球を破壊して胎児-新生児溶血性貧血 (hemolytic disease of the fetus and the newborn 以下 HDN) が起こることがあり、臨床上問題となる。血液型不適合妊娠における有害物質は母体内で産生された赤血球抗体であるが、その中でも胎盤を通過する IgG 型抗体の除去が妊娠の継続および分娩にあたって重要である。Rh 式血液型不適合妊娠で最も臨床的に問題となるのは抗 D 抗体であるが、抗 D 免疫グロブリン療法の普及によりその頻度は著明に減少している。抗 D 抗体以外の不規則抗体による HDN 症例はしばしば報告されており、母体の抗体除去目的で血漿交換が妊娠中に行われている¹⁻⁴⁾。本症例は抗 E 抗体の存在が第1子妊娠中に判明しており、今回の第2子妊娠にあたっては、妊娠初期から抗 E 抗体の存在が妊娠の継続に問題であった。抗 E 抗体陽性妊婦に対する血漿交換の報告例は、本邦においては橋本ら⁵⁾の抗体価 512 倍を血漿交換の施行基準とし抗体吸着自己血血漿交換療法を行った報告、吉田ら⁶⁾の抗 E 抗体が二重濾過血漿交換により直接クームス試験で 256 倍以下に維持された報告のみであったため、これらを一応の基準として妊娠 11 週 6 日より週 1 回の血漿交換を開始した。開始時の抗 E 抗体価は 1024 倍であったが、3 回施行したところで週 1 回では次の血漿交換までに再び抗体価が 1024 倍となってしまったため、14 週 1 日より血漿交換の回数を週 3 回とした。これによって抗体価は血漿交換前 128 倍、後 64 倍で推移したが、1997 年 1 月 10 日 32 週 4 日以降 2 月 7 日分娩前の血漿交換まで交換前 512 倍、交換後 256 倍で推移した。

置換液については新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma) が用いられることが多かったが、肝炎の発症頻度が高いため、血漿蛋白分画製剤 (PPF) が用いられることが多く⁷⁾、我々も当初から置換液として PPF を用いた。しかし、PPF を用いた場合、妊婦の凝固因子や免疫グロブリンが不足するといった問題を指摘する報告^{8,9)}もある。

血漿交換の方法はこれまでの報告例のほとんどが遠心分離法によって行われており、膜分離法はごく一部

であったが、最近では二重濾過血漿交換での報告が増えている^{6,10,11)}。二重濾過血漿交換 DFPP は従来の遠心分離法と異なり、膜式で体外循環により血液を連続して孔径の異なる 2 つのフィルターを通し、血漿中の高分子量物質 (免疫複合体、フィブリノーゲン、IgM、IgG など) を選択的に除去する方法である¹⁰⁾。我々は血漿交換の方法としてこの膜分離法を選択したが、遠心分離法に比べ 1) 血液充填量が比較的少ない、2) 効率が良い、3) 扱いが簡便である、4) 治療コスト面で有利である、5) 高分子量物質と置換するために、置換液が少ない、6) 肝炎などのウイルス感染症の危険性が少ない、などが有利な点と思われる^{10,12)}。

胎児の溶血性疾患の重症度の指標とされる $\Delta OD 450$ の値は 0.080 から 0.127 (28 週 1 日から 36 週 1 日まで) と、抗体による溶血の可能性が少ない領域 zone II にあった。また、適宜行われた超音波検査でも、胎児の異常や胎盤の肥厚は認められなかった。抗体価は 32 週以降血漿交換前 512 倍と妊娠中期に比べやや高値を示したが、妊娠を継続し 2 月 9 日、36 週 6 日、経腟的に分娩した。

出生後の高ビリルビン血症や貧血の程度から考えると、胎児貧血が予想以上に進行しており、場合によっては臍帯穿刺による胎児血の分析も必要かもしれない。胎児貧血が予想以上に進行していた原因としては、妊娠 14 週において、IgG サブクラスは IgG 1 が 320 倍以上、IgG 2 が 10 倍、IgG 3 が 40 倍、IgG 4 が 10 倍以下と IgG 1 と IgG 3 が高力価であったことが一因かもしれない。浮田ら¹³⁾によると IgG 1、IgG 3 で感作された赤血球はマクロファージの Fc レセプターと粘着し、捕捉、貪食されて破壊されるが、IgG 2、IgG 4 では溶血が起こらない。IgG 3 は胎盤を通過する時期は IgG 1 より遅いが、溶血作用は IgG 1 より強いので、母血清中 IgG 3 が多い場合には HDN の症状は他の検査所見に比して強いとされている。本症例では IgG 3 が比較的高力価であったため、この点からも溶血が進んでいるとの予測すべきであったと思われる。本症例では、胎盤の超音波検査所見や羊水中の $\Delta OD 450$ の値が安全域にあることを目安に血漿交換を行ったが、IgG サブクラスの値も目安となったかもしれない。

結 語

Rh (E) 式血液型不適合妊娠に対して週 3 回計 71 回抗体除去目的の血漿交換 (二重濾過血漿分離交換: DFPP) を施行し、出産後、児の交換輸血、光線療法を必要としたが、無事分娩に至った症例を報告し、若干

の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第42回日本透析医学会総会にて発表した。

稿を終えるにあたり、本療法に貴重な御助言を頂いた(株)中央メディカル臨床工学技士黒熊政秀氏に深謝致します。

文献

- 1) 中村 誠, 梶谷 喬, 木村敬文, 古園晴久: Rh 血液型の E, c 不適合による新生児溶血性疾患の1例. 小児科臨床 37: 1585-1587, 1984
- 2) 奥村 亘, 大築良子, 今田信夫, 渡辺真史: Rh(E) 式血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の1症例. 山形県病医誌 20: 129-133, 1986
- 3) 生水真紀夫, 三輪正彦, 打出喜義, 寺元章吉, 寺田 督, 赤祖父一知, 松田史郎: RhE 血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の2症例. 周産期医学 21: 143-146, 1991
- 4) 高村まゆみ, 白倉幸宏, 田坂春美, 久富幹則, 日野原正幸: RhE 不適合による重症新生児溶血性黄疸の1症例. 周産期医学 22: 277-280, 1992
- 5) 橋本 雅, 久保隆彦, 相良祐輔, 武田佳彦, 佐々木匡秀, 是澤俊輔, 平川方久, 友田三保: 抗 E 抗体による重症 Rh 感作妊婦の1例. 抗体吸着自己血血漿交換療法による管理について. 日新生児誌 22: 302-303, 1986
- 6) 吉田豊治, 滝下佳寛, 石川聖子, 鎌村真子, 高野尚之, 浜田信一, 樋口和彦, 高橋弘子, 奈賀 脩: 血漿交換療法を行い出産に成功した Rh (E) 式血液型不適合妊娠の例. 透析会誌 27(Suppl 1): 737, 1994
- 7) 浮田昌彦, 矢切良穂, 上田恭典: 血液浄化療法: 母子免疫疾患. 日本臨牀 (増刊号上巻): 451-456, 1991
- 8) 浮田昌彦: HDN 治療を目的とした感作妊婦の血漿交換. 産婦血液 8: 145-162, 1984
- 9) 高倉賢二, 西沢 啓, 浮田昌彦, 上田倫子, 上田恭典, 矢切良穂: 重症新生児溶血性疾患治療を目的とした Rho (D) 感作妊婦の血漿交換. 1. Plasma protein fraction を用いた血漿交換. 産婦治療 51: 99-108, 1985
- 10) 長町典夫, 武本幹彦, 橋本 公, 西内 憲, 浜田嘉徳, 辻 正子: 重症 Rh (D) 感作妊婦の血漿交換療法 (二重濾過血漿交換 DFPP). 周産期医学 19: 405-409, 1989
- 11) 虫明茂子, 古河美佐, 大平 篤, 安達知子, 武田佳彦, 岩下光利, 中林正雄, 坂元正一, 北野優里, 阿岸鉄三: Rh (D) 感作妊婦における二重膜濾過血漿分離交換法. 産婦人科・新生児血液 13: 146, 1989
- 12) 峰島三千男, 阿岸鉄三: 血液浄化療法: 膜分離法. 日本臨牀 (増刊号上巻): 23-27, 1991
- 13) 浮田昌彦, 江見信之, 山田紀子: 抗 E 抗体による新生児溶血性疾患の2症例—臨床症状と IgG subclass の関連について—. 日本新生児学会雑誌 22: 302, 1986