症 例 報 告

順天堂医学 41 (4)
p. 487~491 (1996)

血液型不適合による新生児高ビリルビン血症に 対する γ グロブリン大量療法の経験

Experience of high-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal
immune hemolytic jaundice due to blood type incompatibility

高 木 正 稔 ^{*1)}	昨 野 篤 ^{*1)}	佐 藤 俊 彦 ^{*2)}
MASATOSHI TAKAGI, M. D.	ATSUSHI UNNO, M. D.	TOSHIHIKO SATO, M. D.
丸 山 剛 志 ^{*1)}	保 坂 篤 人 ^{*1)*2)}	金 子 一 成 ^{*1)}
TAKESHI MARUYAMA, M. D.	ATSUTO HOSAKA, M. D.	KAZUNARI KANEKO, M. D.
大 日 方 薫 ^{*1)}	新 島 新 一 ^{*2)}	藪 田 敬 次 郎 ^{*2)}
KAORU OBINATA, M. D.	SHINICHI NIJIMA, M. D.	KELJIRO YABUTA, M. D.

キーワード: γ グロブリン大量療法, 血液型不適合妊娠, 溶血性黄疸, 高ビリルビン血症, 交換輸血

Key words: high-dose intravenous gammaglobulin therapy (HD-IVGG), neonatal immune hemolytic jaundice, blood type incompatibility, hyperbilirubinemia, exchange transfusion

はじめに

母児間の血液型不適合は, 母体の抗赤血球同種抗体が経胎盤性に胎児に移行し, 胎児または新生児の赤血球破壊亢進が惹起され, 高ビリルビン血症となる. 新生児の高ビリルビン血症は, 核黄疸をきたす危険性があり, 早期の適切な治療が必要である. 新生児溶血性黄疸に対する治療としては, 光線療法でコントロールできない場合は交換輸血が行われている. しかし交換輸血は重篤な合併症が報告されている. 対宿主移植片反応 (GVHD) に加え感染の危険性も高く, 交換輸血の合併症に

よる死亡率は1%前後と報告されている¹⁾. γ グロブリンは特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対して有効性であるとの報告以来²⁾, 自己免疫性溶血性貧血への投与^{3) 4)} など種々の疾患で投与され, その有効性が確認されている. 新生児に対しても同種免疫性血小板減少症に対しての投与が行われ, 有効性および安全性が確認されている⁵⁾. 最近では血液型不適合による溶血性黄疸に対し, γ グロブリン大量投与の有用性も報告されるようになり^{7) 8)}, 交換輸血の適応を減らしうる治療と考えられている.

症 例

症例1: 妊娠40週0日, 体重3120g, 正常分娩にて出生.

現病歴: 総ビリルビン値が日齢1より13.1mg/dlと高値を示したため, 二面照射での光線療法・

*1) 越谷市立病院小児科

*2) 順天堂大学医学部小児科学講座

*1) Department of pediatrics, Koshigaya municipal hospital, Saitama, Japan

*2) Department of pediatrics, Juntendo University school of medicine, Tokyo, Japan

図-1 〔症例1〕交換輸血の回避できた症例

輸液・フェノバルビタール投与を開始した。母親の血液型を調べたところ母親の血液型はO型、児はA型であった。母親の間接クームス試験、児の直接クームス試験はともに陰性であったが、母親の血清をメルカプトエタノール処理によりIgMを分解し、母親由来の胎盤通過性のあるIgG抗体を食塩水法およびクームス法で力価を測定したところ、食塩水法でのスコアは24、クームス法では48であり、メルカプトエタノール耐性抗体第4度、すなわち新生児溶血性疾患をおこす危険域であった^{9) 10)}。

ABO型不適合による溶血性黄疸が疑われたため、 γ グロブリン3gを6時間かけて経静脈的に投与するとともに光線療法を継続した。日齢2に総ビリルビン値は 17.3mg/dl に一時上昇したものの、日齢3には総ビリルビン値は 10.6mg/dl となり、交換輸血を施行することなく以後順調にビリルビン値は低下した。

症例2：妊娠41週0日、体重3420g、正常分娩にて出生。

現病歴：総ビリルビン値が日齢1に 10.2mg/dl 、日齢2には 16.7mg/dl に上昇したため光線療法を施行したが、総ビリルビンは 17.3mg/dl とさらに上昇を認めた。二面照射での光線療法・輸液・フェノバルビタールの投与を開始したが、日齢3に総ビリルビン値が 18.3mg/dl に上昇した。母親の血液型を調べたところ母親の血液型はO型、児

図-2 〔症例3〕交換輸血後のリバウンドの抑制ができた症例

はB型であった。母親の間接クームス試験、児の直接クームス試験はともに陰性であったが、母親の血清をメルカプトエタノールで処理後、IgG抗体を測定したところ、食塩水法で28、クームス法で49であり、メルカプトエタノール耐性抗体第4度であった。ABO型不適合による溶血性黄疸が疑われたため γ グロブリン3gを6時間かけて経静脈的に投与した。日齢4には総ビリルビン値は 15.1mg/dl 、日齢6には 11.5mg/dl となり以後順調に低下した。

症例3：妊娠40週0日、体重3700g、正常分娩で出生。

妊娠歴：母体は糖尿病を合併しており、抗ラージE抗体が陽性であった。

現病歴：日齢2に総ビリルビン値が 16.8mg/dl と上昇したため、二面照射での光線療法開始したが、日齢3には総ビリルビン 31.2mg/dl とさらに上昇した。母の血液型はA型Rh(+)であり、血清中の抗ラージE抗体陽性であった。児の血液型はA型Rh(+)、ラージE抗原陽性であり、血清中に抗ラージE抗体を検出した。児の直接および間接クームス試験は陽性でありRhE不適合による溶血性黄疸と考えた。交換輸血 170ml/kg を施行したところ、総ビリルビン値は 17.7mg/dl と低

図-3 〔症例5〕交換輸血量を抑制し得た症例

下した。この時点で総ビリルビンの再上昇を防ぐ目的で γ グロブリン3gを6時間かけて経静脈的に投与した。総ビリルビン値は日齢4には17.6mg/dl, 日齢5には16.7mg/dlとなり, 以後交換輸血を再び施行することなく順調に低下した。

症例4: 妊娠36週0日, 体重2782g, 正常分娩で出生。

現病歴: 総ビリルビン値が日齢3より26.5mg/dlと高値を示した。母親の血液型はO型, 児はB型であった。母親の間接クームス試験, 児の直接クームス試験はともに陰性であったが, ABO式同型成人赤血球による間接クームス試験が陽性であり, ABO型不適合による溶血性黄疸が疑われたため, 交換輸血を施行した。交換輸血80ml/kgを終了した時点で総ビリルビン値が21.4mg/dlまで低下したため交換輸血を中止し, γ グロブリン3gを6時間かけて経静脈的に投与した。その後総ビリルビン値の上昇は認めず, 日齢5には13.1mg/dlと交換輸血を再び施行することなく順調に低下した。

症例5: 妊娠41週1日, 体重3400g, 正常分娩で出生。

現病歴: 総ビリルビン値が日齢0より14.5mg/dlと高値を示したため, 二面照射での光線療法・輸液・フェノバルビタールの投与を開始したが, 日齢1に総ビリルビン値は16.9mg/dlと上昇し

た。母児の血液型を調べたところ母親の血液型はO型, 児はB型であった。母親の間接クームス試験, 児の直接クームス試験はともに陰性であったが, ABO式同型成人赤血球による間接クームス試験が陽性であり, ABO型不適合による溶血性黄疸が疑われたため, 交換輸血を施行した。交換輸血量88ml/kgを終了した時点で, 総ビリルビンが11.8mg/dlまで低下したため交換輸血を中止し, γ グロブリン3gを6時間かけての経静脈的に投与した。その後は総ビリルビン値の上昇を認めず日齢2には12.2mg/dlとなり, 以後順調に低下した。

γ グロブリンはFc活性を有するものを用い1.0g/kgを6時間かけて経静脈的に1回投与し, 同時に二面照射による光線療法も併用した。いずれの症例も γ グロブリン投与中および投与後に心拍数・血圧および全身状態に異常は認められなかった。

考 案

新生児溶血性黄疸では核黄疸予防のため早期に適切な治療を行うことが必要である。治療としては光線療法でコントロールできない場合に交換輸血が行われるが, 手技および合併症の点で問題がある。そこで交換輸血を回避する治療として γ グロブリン大量投与の有用性が報告されるようになってきた。

新生児溶血性黄疸患児に対する γ グロブリン大量療法の作用機序としては, 網内系マクロファージのFcレセプターをブロックして溶血を減少させ, 過剰なビリルビン産生を抑制するとともに, 抗血球抗体が血球に付着するのを阻止することによって考えられている。したがって γ グロブリン自体には直接ビリルビンを下げる効果はなく, 光線療法によりビリルビンの解毒排泄を促進するため光線療法の併用が必要である。

今回の自験例では, 4例がABO不適合, 1例がRh不適合による溶血性黄疸であった。いずれも γ グロブリン投与後に黄疸の増強あるいは遷延した症例はなく, 副作用も認めなかった。 γ グロブ

リンの作用は主に溶血の促進による高ビリルビン血症の抑制にあるため、血液型不適合が疑われる高ビリルビン血症に対しては早期に γ グロブリンの投与を行うことにより交換輸血の適応頻度を少なくできると考えられている。さらに症例3のように交換輸血が必要となった症例に対しても交換輸血後のリバウンドの抑制効果が期待できる。また症例4および5のように交換輸血が必要となった症例においても交換輸血に必要な血液量を減らし、交換輸血による合併症を抑制しうるものと考えられた。RudoらはRh不適合による高ビリルビン血症32例に対し16例に γ グロブリンを投与したところ、 γ グロブリンを投与した群では16例中2例しか交換輸血が必要とならなかったのに対し、コントロール群では16例中11例に交換輸血が必要であったと報告している。また γ グロブリンを投与された16例には短期的副作用は特に認めなかったが、交換輸血が必要であった11例中1例に胆汁濃縮症候群、1例に敗血症を認めたとしている⁸⁾。

われわれは新生児溶血性黄疸の5症例に対し γ グロブリン大量療法を行い、いずれの症例も黄疸の進行を阻止することが可能であった。 γ グロブリン大量療法は、短期的には副作用は特に認めず、新生児溶血性黄疸の安全かつ有効な治療法と考えられた。今後長期的な免疫系への影響、 γ グロブリン投与量・方法についてもさらに検討が必要である。

ま と め

新生児溶血性黄疸5例に対して交換輸血を回避あるいは、交換輸血量を制限する目的で γ グロブリン大量療法を施行した。5例中3例では γ グロブリン投与前に交換輸血を施行せざるをえなかったが、 γ グロブリン投与により交換輸血後にビリルビン値の再上昇が予防でき、交換輸血の再施行を回避できた。うち2例では交換輸血量を通常の1/2程度施行した時点で γ グロブリン投与を行うことにより、交換輸血を再開することなく高ビ

リルビン血症がコントロール可能となった。残りの2例では γ グロブリン投与を予防的に行うことで交換輸血を回避できた。 γ グロブリン大量投与は新生児溶血性黄疸に対する交換輸血のリスクを回避できる、安全かつ有効な治療法であると考えられた。

本論文の一部は埼玉周産期懇話会(94年;大宮)にて発表した。

文 献

- 1) Keenan WJ, Nowak KK, Sutherland JM, *et al.*: Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*, **75** (suppl): 417~421, 1985
- 2) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V.: High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, **1**: 1228~1231, 1981
- 3) Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Abraham C.: Intravenous treatment of autoimmune hemolytic anemia with very high dose gammaglobulin. *Vox Sang*, **51**: 264~269, 1986
- 4) Hara T, Mizuno Y, Kawano M, *et al.*: Treatment of immune hemolytic anemia with gammaglobulin. *J Pediatr*, **110**: 817~818, 1987
- 5) Deryck M, Dreyfus M, Ropert JC, *et al.*: Intravenous immunoglobulin for neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*, **60**: 667~669, 1985
- 6) Chirico G, Duse M, Ugazio AG, *et al.*: High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenia. *J Pediatr*, **103**: 654~655, 1983
- 7) Sato K, Hara T, Kondo T, *et al.*: High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand*, **80**: 163~166, 1991
- 8) Rubo J, Albrecht K, Lasch P, *et al.*: High-dose immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease.

J Pediatr, **121** : 93~97, 1992

- 9) Hasekura H.: ABO incompatibility test by titrating mercapt-treated maternal sera. Proc Jpn Acad, **39** : 550~555, 1965

10) Hasekura H.: ABO incompatibility test by

titrating mercapt-treated maternal sera. II Adoption as a routine test for antenatal prediction of hemolytic disease. Proc Jpn Acad, **41** : 858~863, 1965

Case Reports

Summary

Experience of high-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood type incompatibility

High-dose intravenous gammaglobulin (IVGG) therapy was performed for five cases of neonatal hemolytic jaundice due to blood type incompatibility in order to reduce the necessity of exchange transfusion.

In three of five infants who required exchange transfusion, IVGG therapy was effective in terms of the inhibition of the re-elevation of serum bilirubin level after exchange transfusion in one case, and the reduction of the volume of transfused blood in two cases. Furthermore, IVGG therapy could make exchange transfusion unnecessary in the other two cases.

Thus, IVGG therapy may be useful in the treatment of hyperbilirubinemia due to hemolytic diseases in infants.

Key words : high-dose intravenous gammaglobulin therapy (HD-IVGG), neonatal immune hemolytic jaundice, blood type incompatibility, hyperbilirubinemia, exchange transfusion

MASATOSHI TAKAGI, M. D.*¹⁾ ATSUSHI UNNO, M. D.*¹⁾ TOSHIHIKO SATO, M. D.*²⁾
 TAKESHI MARUYAMA, M. D.*¹⁾ ATSUTO HOSAKA, M. D.*¹⁾*²⁾
 KAZUNARI KANEKO, M. D.*¹⁾ KAORU OBINATA, M. D.*¹⁾
 SHINICHI NIIJIMA, M. D.*²⁾ KEIJIRO YABUTA, M. D.*²⁾

*¹⁾ Department of pediatrics, Koshigaya municipal hospital, Saitama, Japan

*²⁾ Department of pediatrics, Juntendo University School of medicine, Tokyo, Japan