

Diego b 血液型不適合妊娠の1例

山下 朋子¹⁾ 茂籠 弘子²⁾ 湯本 浩史²⁾ 内林佐知子¹⁾ 南口 仁志¹⁾ 程原 佳子¹⁾
滋賀医科大学医学部附属病院 輸血部¹⁾ 検査部²⁾

要 旨

今回、Di^b血液型不適合妊娠で母体が抗Di^bを保有していたが重篤な溶血性疾患を発症しなかった新生児例を経験したので報告する。母親は3妊1産で輸血歴は無し。第1子出産後の献血時に抗Di^bが検出されていた。妊娠初期の抗Di^b抗体価が16倍であったが、妊娠後期に128倍に上昇した。そのため、児の交換輸血の必要性を考慮しDi^b陰性の赤血球濃厚液を準備したが、重篤なHDNの発症には至らなかった。その要因として、母親に輸血歴がないこと、IgGサブクラスがIgG₃のみであったこと、児に出生後早期にγ-グロブリン製剤が投与されたことが考えられた。

I はじめに

新生児溶血性疾患 hemolytic disease of the newborn (HDN) は、主として母児間血液型不適合により発症する。その原因として ABO 血液型と Rh 血液型不適合が全体の約 90% を占めており、その他の血液型不適合は 1% に満たず比較的稀である¹⁾。これらのうち Diego b (Di^b) 血液型不適合による HDN は交換輸血を必要とした重症例も報告されている。今回、我々は Di^b 血液型不適合妊娠で母体が抗 Di^b を保有していたが重篤な溶血性疾患を発症しなかった新生児例を経験したので報告する。

II 症 例

母親は、30 歳代、3 妊 1 産。輸血歴なし。第 1 子妊娠中の不規則抗体検査は陰性であったが、帝王切開にて出産後、献血時に抗 Di^b が検出され、他県の赤十字血液センターにて Di (b-) の血液型カードを発行されて所持していた。2010 年、第 2 子妊娠時に不規則抗体陽性のため近医より紹介され当院を受診したが、妊娠 9 週で稽留流産していた。今回は第 3 子の妊娠で、当院での経過観察・分娩となった。

III 臨床経過・結果

1) 妊娠・分娩までの経過

2011 年 5 月、妊娠 8 週より当院母子・女性診療科にて妊婦健診を開始した。受診時の検査で血液型は A 型 RhD 陽性 (表 1) で、抗 Di^b 抗体価は、間接抗グロ

(平成 24 年 1 月 16 日受付 平成 24 年 1 月 18 日受理)

ブリン法 (IAT 37℃, 60 分インキュベート) にて 16 倍であった。その後抗体価は 31 週まで 32 倍であったが 34 週目で 128 倍に上昇した (図 1)。胎児中脳動脈最高血流速度は 35 週時で 1.5 MoM 以下であり高度な溶血性貧血は発症していないと推測されたが、母子・女性診療科と NICU での協議の結果、36 週 4 日に選択的帝王切開にて分娩となった。児の出生体重は、2,956 g, Apgar score 8/9 点 (1 分/5 分)、総ビリルビン値 0.71 mg/dl, ヘモグロビン値 17.4 g/dl で黄疸および貧血は認めなかったが、全身管理目的で NICU に入院となった。

2) 出生後の経過

児の血液型は A 型 RhD 陽性で、血漿中に抗 Di^b を検出した (表 1)。直接抗グロブリン試験は陽性で、抗 IgG 血清との反応に凝集を認めた。

児は、出生後、HDN 予防のために γ-グロブリン製剤を投与された。総ビリルビン値は、出生 12 時間後 3.3 mg/dl, 24 時間後 4.7 mg/dl, 2 日後 7.7 mg/dl と上昇を認めたが、生理的変動範囲内であり、ヘモグロビン値は 2 日後 13.3 g/dl となったが著明な貧血の進行は認められなかった (図 2)。日齢 4 には経過良好のため NICU を退室し、日齢 5 に総ビリルビン値が 13.9 mg/dl と最高値に達した後、徐々に低下し全身状態も良好であることから、日齢 8 に退院となった。その後 1 か月後健診にて体重 3,984 g, 黄疸は中等度で貧血は認められなかった。

3) 母体のIgGサブクラス測定結果

母親血清(妊娠 32 週時)の輸血検査の精査を大阪府赤十字血液センターに依頼したところ、不規則抗

体は抗 Di^b であり、IgG サブクラスは IgG_3 抗体と報告された(表 1)。

表1 母親と児の輸血検査結果

	母親	児
ABO血液型	A型	A型
RhD血液型	D陽性	D陽性
Diego血液型	Di (a+b-)	Di (a+b+)
不規則抗体 (抗体価)	抗 Di^b (128倍)	抗 Di^b (1倍)
IgGサブクラス	IgG_3	N.T.
直接抗グロブリン試験	N.T.	抗IgG (+)
血球解離液中の抗体	N.T.	抗 Di^b

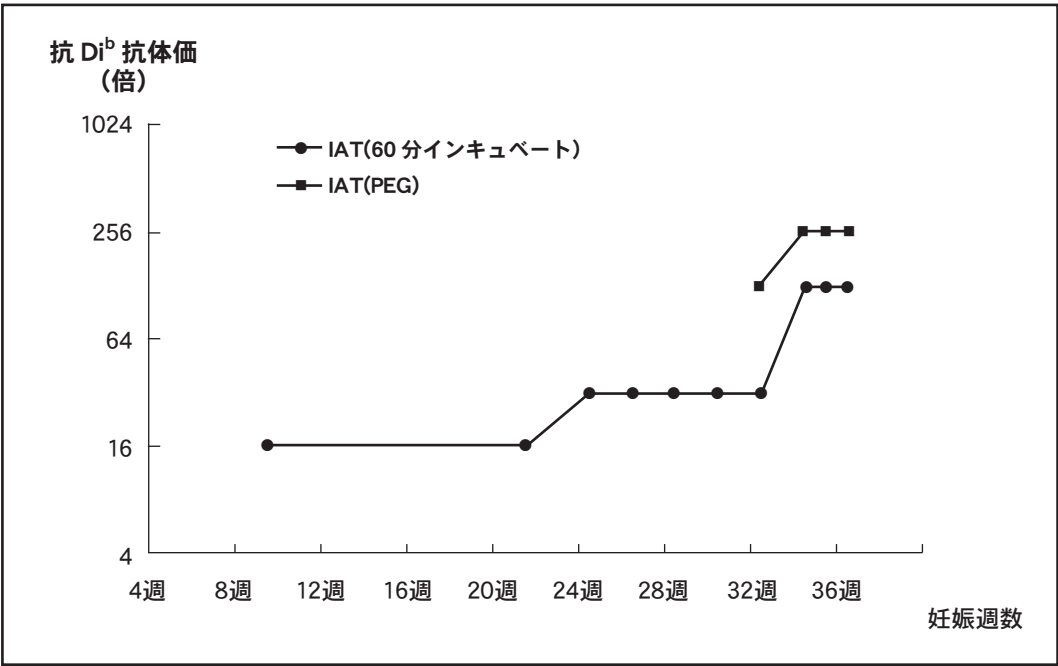


図 1 妊娠経過中の母体血中抗 Di^b 抗体価の推移

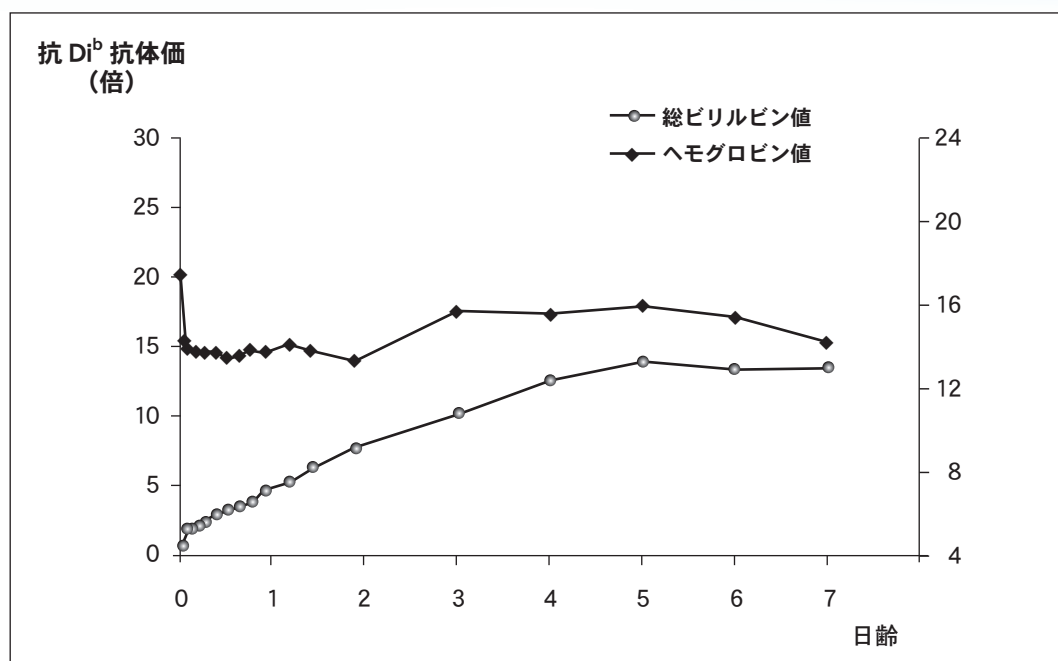


図2 児の出生後経過

IV 考 察

抗Di^bはHDNの発症原因として知られており、今回の症例においては、母親の抗体価が妊娠後期に32倍から128倍へと上昇を認めた。そのため母親は出産に備えて自己血貯血を行い、児の貧血や交換輸血に備えて、母子・女性診療科、NICU、更に滋賀県および大阪府赤十字血液センターと連携し、O型でDi^b陰性の赤血球濃厚液4単位を準備した。児はDi^b抗原陽性であったが、幸いにも重篤なHDNを発症しなかった。

抗Di^bによるHDNの重症度は、無症状から交換輸血を必要とする重症黄疸まで様々であり、32倍の抗体価を持つ母親から出生後に交換輸血を必要とした新生児例も報告されている²⁾。望月らは、抗体価が64倍以上の母親から生まれたDi^b不適合児は重症HDNのハイリスク群であると報告している³⁾。更に、HDNの発症や重症度にはIgGサブクラスも関与しており、IgGサブクラスIgG₁～IgG₄の中ではIgG₁の胎盤通過性が最大で、IgG₃は補体活性が最強であることも明らかになっている⁴⁾。抗Di^bの抗体のサブクラスでは、その多くがIgG₁とIgG₃であり、血液型不適合の場合には児に強い溶血反応が起こ

る可能性が高いと報告されている⁵⁾。IgG₁は胎盤形質膜のFcRとの親和性が最も強いため胎盤通過性に優れているとともに、臍帯血ヘモグロビンの濃度低下に強く影響する。一方、IgG₃は胎児マクロファージとの結合力が最も強く、新生児のビリルビン濃度上昇に強い影響力を持つ。特に、IgG₁とIgG₃の混合型はIgG₁、IgG₃単独の場合に比べ、HDNが重症化しやすい⁶⁾。

今回、我々が経験した症例では、母親は過去に輸血を受けておらず、抗Di^bは第1子の妊娠分娩により産生された抗体であると考えられた。母親の輸血歴が検索可能であった本邦での13例、海外での3例の報告を調べたところ、Di^b不適合妊娠によるHDNでは、母親が輸血歴を有していた症例(12/16)の方が、妊娠分娩により抗Di^bを産生した症例(3/16)に比べて児が交換輸血や輸血を受けている報告数(10/12)が多かった(表2)。逆に、妊娠分娩により抗Di^bを産生した症例では、本症例と同様に輸血を受けていなかった。母親の輸血歴の有無と児のHDN発症との関連性については、今後、詳細な検討が必要であると考えられた。

表2 Di^b血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患

報告者(年度)	母親の輸血歴	児の症状・治療
Gottlieb (1971) ⁷⁾	(+)	光線療法
中嶋 (1971) ⁸⁾	(+)	交換輸血
石森 (1976) ⁹⁾	(+)	交換輸血
高木 (1978) ¹⁰⁾	(+)	交換輸血(双胎1) 光線療法(双胎2)
池本 (1980) ¹¹⁾	(+)	輸血
森 (1980) ¹²⁾	(+)	交換輸血
四宮 (1981) ¹³⁾	(+)	交換輸血
池田 (1983) ¹⁴⁾	(+)	交換輸血
後藤 (1987) ¹⁵⁾	(+)	交換輸血
山本 (1990) ¹⁶⁾	同上の母	交換輸血
須田 (1996) ¹⁷⁾	(+)	敗血症に対して交換輸血
Lenkiewicz (2003) ¹⁸⁾	(+)	なし
Feller (1970) ¹⁹⁾	(-)	放置
桐生 (2000) ²⁰⁾	(-)	光線療法
望月 (2003) ²¹⁾	(-)	大量γグロブリン療法

V ま と め

今回、抗Di^bを保有する妊婦の抗体価を経過観察していたところ、抗体価が妊娠後期に128倍まで上昇し、児の交換輸血に備えDi^b陰性の赤血球濃厚液を準備したが、重症なHDNの発症には至らなかった。その要因として、1) 母親の抗Di^bは輸血により産生された抗体ではなく、第1子の妊娠分娩で産生された抗体であったこと。2) IgGサブクラスがIgG₃のみであったこと。3) 児は、出生直後にγ-グロブリン製剤の投与を受けたことが考えられた。

文 献

1) 宮崎澄夫, 他: 小児溶血性貧血の全国調査成績, 日本小児血液学会雑誌1992; 6: 437-440.
2) 岡本彩, 他: 抗Di^b抗体による新生児溶血性疾患の1症例, 日本輸血細胞治療学会誌 2011;

57: 60.
3) 望月一弘, 他: Di^b不適合による新生児溶血性疾患の一例: 抗Di^b抗体価と重症度に関する検討, 日本輸血学会雑誌 2006; 52: 240.
4) 大戸斉: 新生児溶血性疾患と母児免疫, 輸血学 改訂第3版, 515, 遠山博編, 中外医学社, 日本, 2004
5) Mollison P L et al. : Blood transfusion in clinical medicine, 10th, 201, Blackwell Scientific Publication, London, 1997
6) 高橋直美, 他: 不規則抗体と検査法, スタンダード輸血検査テキスト 第2版, 84, 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会, 医歯薬出版, 日本, 2007
7) Gottlieb A M et al. : Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b, Vox Sang 1971; 21:79-80.

- 8) Nakajima H et al. : A new example of anti-Di^b found in a Japanese woman, Vox Sang 1971 ; 20:271-273.
- 9) Ishimori T et al. : Rare Diego blood group phenotype Di(a+b-), Anti-Di^b causing hemolytic disease of the newborn, Vox Sang 1976 ; 31 : 61-63.
- 10) 高木輝 他：抗Di^bの1例について，日本輸血学会雑誌 1978 ; 24 : 97.
- 11) 池本卯典 他：Di(a+b-)型の婦人の血清中に認められた抗Di^b抗体と思われる例について，日本輸血学会雑誌 1980 ; 26 : 199-200.
- 12) 森宏之 他：Diego b血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の1例，日本産科婦人科学会雑誌 1980 ; 32 : 815-818.
- 13) 四宮雅子 他：Diego血液型（抗Di^b）不適合による新生児溶血性黄疸の1例，小児科臨床 1981 ; 34 : 1008-1012.
- 14) 池田哲雄 他：Diego 血液型不適合（anti-Di^b）による新生児溶血性疾患の1例，小児科診療 1983 ; 46 : 119-122.
- 15) 後藤真樹 他：Diego式血液型（抗Di^b）不適合による新生児溶血性疾患の1例，日本産科婦人科学会雑誌 1987 ; 39 : 323-326.
- 16) 山本嘉昭 他：血液型（抗Di^b）不適合妊娠に対する新しい母体治療の経験—免疫吸着剤（IM-P350）による血漿浄化法の応用—，産婦の進歩 1990 ; 42 : 499-505.
- 17) 須田秀利 他：稀な不規則抗体（赤血球抗体）保有妊婦とその新生児 3 例の検討，周産期医学 1996 ; 26:429-432.
- 18) Lenkiewicz B et al. : The first example of anti-Diego^b found in a Polish woman with the Di (a+b-) phenotype and haemolytic disease of the newborn not requiring treatment, Transfusion Medicine 2003 ; 13 : 161-163.
- 19) Feller C Z et al. : An anti-Diego b(Di^b) antibody occurring during pregnancy, Transfusion 1970 ; 10 : 279-280.
- 20) 桐生里美 他：抗 Di^b 抗体の不適合妊娠の1例，日本輸血学会雑誌 2000 ; 46 : 28.
- 21) 望月一弘 他：稀な血液型不適合（抗 Diego b 抗体 + 抗 M 抗体）による新生児溶血性黄疸に対して大量免疫グロブリン療法を行った 1 例，小児科臨床 2003 ; 56 : 221-224.