



胎児輸血に至った抗Jra抗体陽性妊娠の1例

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 静岡産科婦人科学会</p> <p>公開日: 2021-04-09</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): anti-Jra antibody, red cell alloimmunization, MCA-PSV(middle cerebral artery peak systolic velocity), HDFN(hemolytic disease of the fetus and newborn), intrauterine fetal blood transfusion</p> <p>作成者: 古川, 琢麻, 増井, 好穂, 加茂, 亜希, 河村, 隆一, 西口, 富三, 伊藤, 正一, 荻山, 佳子, 村越, 毅</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003844

胎児輸血に至った抗 Jr^a 抗体陽性妊娠の 1 例

Case report of anti- Jr^a antibody positive pregnancy carried out intrauterine fetal blood transfusion

1) 浜松医科大学産婦人科教室、2) 静岡県立こども病院周産期センター産科、3) 日本赤十字社東北
ブロック血液センター、4) 聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター産科周産期科部門

古川琢麻¹⁾、増井好穂²⁾、加茂亜希²⁾、河村隆一²⁾、西口富三²⁾、伊藤正一³⁾、荻山佳子³⁾、村越毅⁴⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

2) Department of Obstetrics, Shizuoka Children's Hospital

3) Japanese Red Cross Society Tohoku Block Blood Center

4) Division of Obstetrics and Perinatology, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei
Hamamatsu General Hospital

Takuma FURUKAWA, Yoshiho MASUI, Aki KAMO, Takakazu KAWAMURA, Tomizou
NISHIGUCHI, Shoichi ITO, Yoshiko OGIYAMA, Takeshi MURAKOSHI

キーワード : anti- Jr^a antibody, red cell alloimmunization, MCA-PSV (middle cerebral artery peak
systolic velocity), HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn), intrauterine fetal blood
transfusion

〈概要〉

抗 Jr^a 抗体は、高頻度抗原である Jr^a 抗原に対する不規則抗体で、一般に胎児新生児溶血性疾患 (hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN)) を発症する可能性は低いとされている。今回、高力価抗 Jr^a 抗体の存在下で、重度の胎児貧血をきたした症例を経験した。症例は 27 歳の経産婦 (G2P1) で、妊娠 17 週の時点で既に抗 Jr^a 抗体価は 512 倍と高値を呈し、MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) も高値であった (1.60 MoM (multiples of the median))。慎重に経過を観察し、妊娠 30 週の時点で胎児の心不全兆候を認め子宮内胎児輸血を行った。輸血後、MCA-PSV 値が再上昇したため、妊娠 32 週の時点で帝王切開術の施行に至った。児は 1,677

g 男児で、Hb 値は 10.0 g/dl であった。生後の評価で、網状赤血球産生指数 (RPI) は低値で、総ビリルビン値正常、単球貪食能も低値であったことから、胎児貧血の機序として溶血の関与は否定的であることが示唆された。

Abstract

Anti- Jr^a antibody is a rare type of red cell alloimmunization associated with pregnancy, but it rarely induces hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). We report a case of severe fetal anemia caused by high-titer anti- Jr^a antibody. The patient was 27 years old and multigravida (G2P1). The anti- Jr^a titer was x512 and the MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) was

high (1.60 MoM (multiples of the median)) at the 17th gestational week. At the 30th gestational week, intrauterine fetal blood transfusion was carried out for deteriorating fetal heart function. Although blood transfusion was performed, an increasing MCA-PSV value and poor heart function were noted again at the 32th gestational week, leading to cesarean section. The neonate was a 1677 g male with moderate anemia (Hb 10.0 g/dl). The low reticulocyte production index (RPI), normal level of total bilirubin and low level of monocyte phagocytosis assay suggested that the fetal anemia was caused not by hemolysis but by other mechanism.

〈緒言〉

血液型に対する不規則抗体は、不適合輸血にともなう溶血反応の原因となるとともに、胎児新生児溶血性疾患 (hemolytic disease of the fetus and newborn: HDFN) の発症リスクを有している。不規則抗体として最も問題となるのが Rh (D) 抗原に対する抗 D 抗体であるが、その他に、抗 Kell 抗体や抗 E、抗 c 抗体なども HDFN の発症に関わることが知られている¹⁾。一方、高頻度抗原である J^{ra} 抗原に対する不規則抗体については、HDFN との関連性の可能性は低いとされているが²⁾、時に重症貧血をきたすこともあるとされる³⁾。今回、胎児輸血を要した抗 J^{ra} 抗体陽性妊娠を経験したので報告する。

〈症例〉

27 歳、G2P1、輸血歴はなく、既往歴にも特

記すべき事項はない。第 1 子妊娠時は不規則抗体陰性であった。今回の妊娠初期検査で間接 Coombs 試験陽性 (8 倍) で、妊娠 16 週の時点で 256 倍に著増したため当院に紹介となった。当院初診時点 (妊娠 17 週) で MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) は 37.2 cm/s (1.60 MoM (multiples of the Median)) と上昇、不規則抗体は日本赤十字社での精査により抗 J^{ra} 抗体と同定された。妊娠週数を考慮し、MCA-PSV 値、抗体価および心機能を評価しながら慎重に経過観察を行った。抗体価は 512 倍で経過、MCA-PSV 値は 1.55-2 MoM 前後で推移した (Fig. 1)。妊娠 30 週の時点で心拡大 (CTAR: cardiothoracic area ratio 53.4%) とともに心筋壁の肥厚、そして、大動脈および肺動脈の弁輪径拡大を認め、胎児貧血にともなう高拍出性心不全と診断、妊娠週数を考慮し、胎児輸血目的で聖隷浜松病院に転院となった。妊娠 31 週 0 日、胎児輸血直前の臍帯静脈血 Hct 値が 14.7%、Hb 5.1 g/dL であることを確認し、臍帯輸血が施行された (O 型・RhD 陽性・J^{ra} 陰性血 25 mL)。輸血後の臍帯静脈血 Hct 値は 21%、Hb 7.6 g/dL で、MCA-PSV 値は輸血前の 74.4 cm/s (1.75 MoM) から 59.0 cm/s (1.39 MoM) に改善した。胎児輸血後 3 日経過した時点で MCA-PSV 値は再度上昇 (1.56 MoM)、さらに、心拡大の増悪がみられたため、当院における未熟児管理能力との兼ね合いで新生児治療を選択し、妊娠 32 週 0 日に帝王切開術を施行した。なお、妊娠経過中に随時施行した NST (non-stress test) では、sinusoidal pattern の出現はみられなかった。

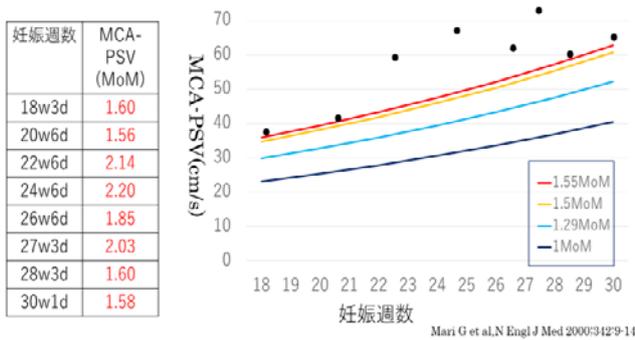


Fig. 1: MCA-PSV

児は身長 39.9 cm (-0.9SD)、体重 1677 g (-0.4SD)、頭囲 30 cm (0.5SD)、アプガースコア 9/9 の男児であった。臍帯血 Hb 8.6 g/dL、不規則抗体価 256 倍、新生児末梢血 Hb10.0 g/dL、Hct 29.6%で、網状赤血球 3.5%、RPI (reticulocyte production index) は 1.3%と低下、総 Bil 値 1.8 mg/dL、LDH 269 U/L であった。出生後の心エコーでは、軽度の三尖弁逆流がみられたが、BNP 値は正常域 (27.8 pg/mL) であった。児に対して、出生当日に赤血球輸血 (10 mL/kg) を施行、日齢第 4 日、総 Bil 値が 14.0 mg/dL に上昇したため光線療法を施行し、その後は特に問題なく経過した (Fig. 2)。

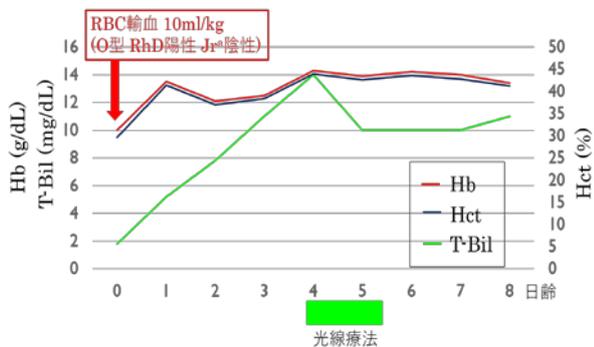
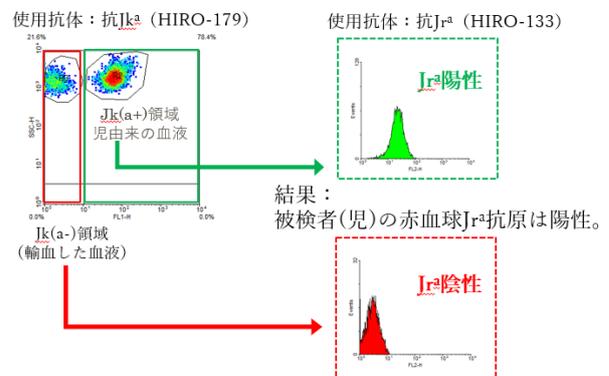


Fig. 2: neonatal course

日本赤十字社東北ブロック血液センターの協力のもと、母体血、臍帯血を用いて以下の解析を行った。まず、児の赤血球 Jr^a 抗原の有無について、FCM (flow cytometry) 法と PCR (polymerase chain reaction) 法を用いて検討し、児の赤血球 Jr^a 抗原は陽性であることを確認した (Fig. 3)。



日本赤十字社東北ブロック血液センター提供

Fig. 3: presence of Jr^a antigen of the neonate (Flow Cytometry method)

$Jk(a+)$ 型領域に gate をかけ、sorting した血球での FCM 解析

さらに、 Jr^a 遺伝子 (ABCG2 遺伝子) のゲノム解析を行った結果、母体は 376C/T、児は 376C/C であり、母体が 1515delC のヘテロ合体であった (Fig. 4)。 Jr^a 抗原の陰性化には 376C (シトシン) の T (チミン) への置換が関与し、また、376 番塩基以外にも null 型に対応するアリル (1723C>T、1515delC 等) が存在することが知られている⁴⁾。

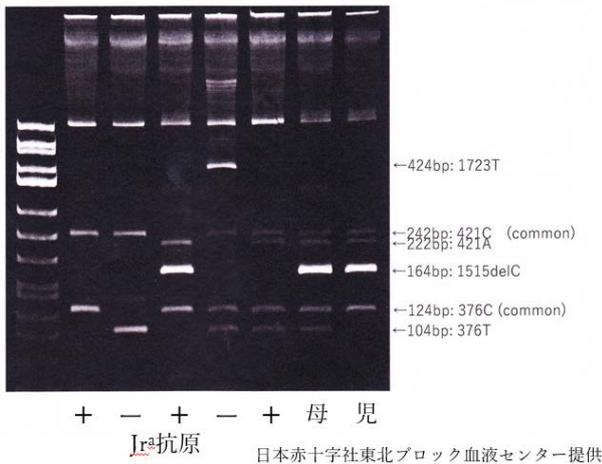


Fig. 4: PCR analysis

続いて、抗 Jr^a 抗体の IgG サブクラスについて見てみると、主たるサブクラスは IgG1 であった (Fig. 5)。また、溶血の関与の有無について検討した単球貪食能検査 (phagocytosis assay) では、抗 D 抗体を用いて陽性コントロール (貪食率 87.3%) と陰性コントロール (貪食率 1.7%) を設定し、貪食率 40%以下を陰性、60%以上を陽性との定義したうえで母体血と臍帯血、各々で測定したところ、4.9%、4.3%と低値であった。抗 Jr^a 抗体での標準パターンとの比較も交え、単球による貪食の関与は否定的であることが示された (Fig. 6) ⑤。

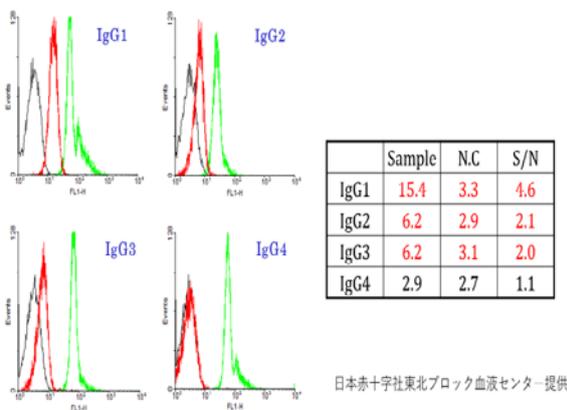


Fig. 5: IgG subclasses of anti- Jr^a antibody

in maternal blood sample

Black line: negative control, Green line: positive control, Red line: maternal sample
S/N: $2 \leq$ positive, <2 negative.

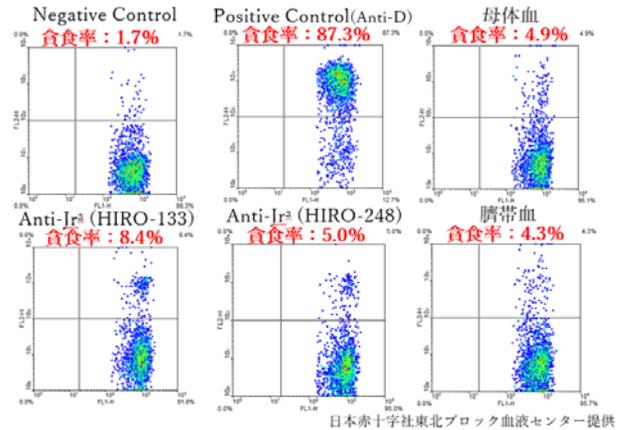


Fig. 6: phagocytosis assay.

percentage of phagocytosis: $\leq 40\%$ negative, $60\% \leq$ positive

〈考察〉

赤血球血液型は、現在までに 36 種類が同定され、抗原として 353 種類が存在する ⑥。 Jr^a 抗原は 1970 年に Stroup らにより発見された常染色体劣性遺伝形式をとる高頻度抗原で ⑦、日本人における Jr^a 抗原の陰性頻度は 0.03%~0.12%とされ、他民族と比べ高いことが知られている ⑧。同種抗体 (不規則抗体) の産生にいたる感作経路には二通りあり、一つは不適合輸血、そして、もう一つは妊娠中の胎児血暴露 (母児間輸血) である。今回の抗 Jr^a 抗体であることが多く、また、初産婦での検出率が高いという傾向が報告されている ⑨。今回のケースにおいては、母体の Jr^a 抗原が陰性であること、児は Jr^a 抗原陽性であることを確認したが、2 回目の妊娠であった。なお、夫の Jr^a 抗原に

については未評価である。

HDFN の基礎疾患の一つに α サラセミアに代表される先天異常が挙げられるが、これは極めて稀な病態で、今回のケースにおいて生後になるが、その関与は否定されている。HDFN の主たる要因は、不規則抗体 (IgG) が関与する血液型不適合妊娠であり、その機序は溶血反応である。そのため、本病態のもとでは、児は貧血とともに、溶血を反映してビリルビン値および LDH の上昇、網状赤血球の増加をともなってくる。しかし、今回のケースでは、溶血の関与を示す所見はみられていない。不規則抗体が関与する溶血は、不規則抗体が結合した胎児赤血球を単球が貪食し発症する。今回のケースでの単球貪食能検査の結果は **negative study** であった。また、IgG サブクラスについても、補体活性が高い IgG3 ではなく、高い胎盤移行性を有するものの単球付着能や補体活性が低い IgG1 が主たるものであった⁸⁾。この結果は、抗 Jra 抗体のサブクラスは IgG1 がほとんどで、時に IgG3 が認められる程度であるという過去の報告と一致する²⁾。以上のことをふまえると、今回のケースにおいて溶血の関与は否定的と言える。

では、今回のケースにおける胎児貧血はいかにして生じたのか？ その一つとして、抗 Jra 抗体による赤血球産生抑制の可能性はある。胎児の赤芽球系細胞には Jra 抗原が発現されるため、母体より移行した抗 Jra 抗体が作用しその分化を抑制する可能性がある⁹⁾。実験レベルではあるが、ネコ単核球を用いての検討で抗 Jra 抗体が赤芽球系コロニーを抑制したという報告もなされている¹⁰⁾。RPI が低値であったことは傍証とはなるが、骨髓検査でその実証は行っていないため、確定ではない。なお、このような

規則抗体による造血抑制の可能性については、抗 Kell 抗体や IgG 型抗 M 抗体で報告されている^{11,12)}。ところで、胎児貧血の原因としてパルボウイルス (PB19) 初感染も考慮しておく必要があるが、残念ながら、今回のケースにおいては、不規則抗体の存在に注目したため、二元的な因子の可能性に配慮がなされなかった。胎児期免疫系の発達過程において、単球が流血中に出現するのは妊娠 16 週以降で、貪食能も不十分であることを考慮すると¹³⁾、今回のケースにおいては PB19 の除外診断を行うべきであったと言える。

胎児貧血の評価であるが、現在は非侵襲的検査である超音波パルスドプラ法による胎児中大脳動脈最高血流速度 (MCA-PSV)、心エコーによる心機能評価 (CTAR、三尖弁逆流・TR、心筋壁)、そして、NST や胎児水腫の有無の評価などが用いられる。MCA-PSV については 1.5 MoM 以上が中等度以上の胎児貧血を示唆するとされる¹⁴⁾。心機能についてであるが、貧血にともなう高拍出性心不全を来した場合は CTAR の増加、TR の出現、心筋壁の肥厚が出現する。また、NST においては、胎児貧血にともない **sinusoidal pattern** が出現してくる。今回のケースにおいては、2nd trimester の早期から MCA-PSV 値が上昇していたが、測定誤差も考慮し、MCA-PSV 値と心機能所見を併せて評価する方針とした。その後、MCA-PSV 値は低下することなく 1.5 MoM 以上で推移、胎児水腫所見も出現することなく経過したが、妊娠 30 週にはいり心不全所見が出現したため、胎児輸血にふみきったという流れであった。

胎児輸血の適応は、妊娠 18-35 週における重症貧血で、胎児採血により胎児血 Hb 値が 7

g/dL未満、Hct値が妊娠18-26週では25%未満、26週以降では30%未満が基準となる。また、輸血の目標Hct値は生理的数値を勘案して25-35%程度とし、かつ輸血前Hctの4倍を超えないように設定されている。さらに、輸血後はMCA-PSVの信頼性が低下するため、施行後のMCA-PSV値のカットオフ値は1.32 MoMとすることとなっている¹⁵⁾。今回のケースでは、輸血前Hct 14.7%、Hb 5.1 g/dLに対し、Jr^a陰性血25 mLが輸血された。輸血直後はHct 21%、Hb 7.6 g/dL、MCA-PSV値は1.39 MoMと改善されている。しかし、その後、数日でMCA-PSV値は再上昇するとともに心拡大が進行したことから児の娩出に至ったが、娩出時点での臍帯血Hb値は8.6g/dlと貧血が進行したわけではなかった。今回のケースにおいては、再度の胎児輸血をおこなうことのリスクを考慮し、妊娠32週になった時点でterminationを選択しているが、児の娩出のタイミングについては、新生児の管理能力を考慮し各施設で設定されるべきものと考え。なお、胎児輸血後の児の長期観察研究では、重症の胎児水腫例では不良であったが、約95%の児は神経学的後遺症を残していない¹⁶⁾。

当院で扱った妊産婦の不規則抗体陽性例は、2011年4月1日から2018年9月30日の7年間で42例存在するが、胎児輸血に至った症例は今回のケースが初めてであった。抗Jr^a抗体陽性妊娠はまれであるものの、時に胎児の重症貧血をきたすことに留意しておくことが必要である。なお、抗Jr^a抗体による胎児貧血の機序は未だ解明されておらず、今後の研究が待たれる。

結論

抗Jr^a抗体陽性妊娠は、稀ではあるが胎児の重症貧血を引き起こし、胎児輸血を要することがある。その機序としては、溶血以外のメカニズムの関与が示唆された。

“本論文の内容は平成30年度静岡産科婦人科学会春季学術集会で発表した”

〈参考文献〉

1. Bowman JM. Treatment options for the fetus with alloimmune hemolytic disease. *Transfus Med Rev* 1990; 4: 191-207
2. 浮田昌彦, 渡辺幸子, 渡辺文江, 他. Jr^a不適合妊娠における抗Jr^a抗体の胎児・新生児への影響. *日輸血会誌* 1988; 34: 636-641
3. 稲岡千佳子, 矢原健, 安井昌博. 当センターにおける不規則抗体陽性妊婦と出生児溶血性疾患についての考察. *日本輸血細胞治療学会誌* 2013; 59: 486-491
4. Endo Y, Ito S, Ogiyama Y. Suspected anemia caused by maternal anti-Jr^a antibodies: a case report. *Biomark Res* 2015; 3: 23
5. Ito S, Hishinuma T, Ogiyama Y, et al. Evaluation of erythrocyte autoantibodies with flow cytometric phagocytosis assay. *Int J Blood Transfus Immunohematol* 2018; 8: 100039Z02SI2018
6. 前田平生, 大戸斉, 岡崎仁. 血液型とその検査. *輸血学* 改正第4版. 内川誠編集 東京: 中外医学社, 2018; 138-141
7. Stroup M, MacIlroy M. Jr(a-) five example of an antibody defining an antigen of high frequency in Caucasian population. *Prog*

23rd Ann Meeting Am Ass Blood Banks 1970;
86

8. 前田平生, 大戸斉, 岡崎仁. 新生児溶血性疾患と母児免疫. 輸血学 改正第4版. 大戸斉編集 東京: 中外医学社, 2018; 598-613

9. Toshimitsu M, Nagaoka S, Kobori S, et al. Successful management of the fetal anemia associated with Jra alloimmunization by intrauterine transfusion of Jr(a+) red blood cells. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019; 24: 2019: 5174989

10. Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, et al. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jra. *Transfusion* 2016; 56: 1171-1181

11. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 247-252

12. Yasuda H, Ohto H, Nolletet KE, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature. *Transfus Med Rev* 2014; 28: 1-6

13. Silver RM, Peltier MR, Branch DW. Immunology of pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine fifth Edition*. Philadelphia: SAUNDERS, 2004, 89-109

14. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N*

Engl J Med 2000; 342: 9-14

15. 胎児輸血実施マニュアル 2017年7月 一般社団法人 日本周産期・新生児医学会編 <https://www.jspnm.com/Teigen/docs/teigen170831.pdf> (Cited 20 Nov 2019)

16. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 141. e1-8