



α -フェトプロテインの測定が診断のために重要であった母児間輸血症候群の極低出生体重児例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2022-03-09 キーワード (Ja): 母児間輸血症候群, 新生児貧血, HbF, α -フェトプロテイン (AFP) キーワード (En): 作成者: 鳥山, 明日香, 馬場, 徹, 椎名, 晃平, 近藤, 実由樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004071

原著(症例報告)

α-フェトプロテインの測定が診断のために重要であった
母児間輸血症候群の極低出生体重児例

Usefulness of α-Fetoprotein Measurement
for the Diagnosis of Fetomaternal Transfusion Syndrome
in a Very Low Birth Weight Infant

浜松医療センター小児科¹⁾, 新生児科²⁾
鳥山明日香¹⁾, 馬場 徹²⁾, 椎名 晃平²⁾, 近藤実由樹²⁾
Department of Pediatrics¹⁾, Department of Neonatology²⁾
Hamamatsu Medical Center
Asuka TORIYAMA¹⁾, Toru BABA²⁾, Kohei SHIINA²⁾, Miyuki KONDO²⁾

キーワード: 母児間輸血症候群, 新生児貧血, HbF, α-フェトプロテイン (AFP)

〈概要〉

母児間輸血症候群は、胎児血が経胎盤的に母体循環へ移行し胎児貧血をきたす疾患である。今回、出生時 Hb 値が 1.1 g/dL と重症貧血を認めた本疾患を経験した。症例は、在胎 31 週 4 日に胎児機能不全のため緊急帝王切開で出生した。Apgar スコアは 1 分値、5 分値ともに 2 点、全身蒼白であった。出生体重 1412 g。母体血中の α-フェトプロテイン (AFP) の増加により母児間輸血症候群と診断し、治療介入により急性期の経過は比較的良好であった。日齢 44 で撮影した頭部 MRI では脳室周囲白質軟化症と小脳の微小出血痕を認めたが、神経症状は認めず日齢 63 で退院となった。本症例は母児間輸血症候群であっても母体血中の HbF の上昇を認めず、AFP の測定が重要であった。

〈緒言〉

母児間輸血症候群 (fetomaternal transfusion syndrome: FMT) は、胎児血が経胎盤的に母体循環へ移行し胎児貧血をきたす疾患である。胎児血の母体循環への流入は少量であればほぼ全ての妊婦で起きているが¹⁾、臨床上問題となる 30 mL 以上の失血は、妊婦の 0.01~0.3%で生じるとされている¹⁾²⁾。

診断は母体血中への胎児血液成分の移行を証明することによってなされ、赤血球輸血や部分交換輸血などの治療を速やかに行うことが求められる。

生命予後・神経学的予後不良因子として、児の失血量を示唆する出生時 Hb 値が 4.0 g/dL 未満であることが報告されている³⁾。我々が検索したところ、出生時 Hb 値 0.6 g/dL での死亡例や、Hb 1.5 g/dL で出生し自発呼吸を認めず、脳障害を含めた多臓器障害を残した例の報告がある⁴⁾。

今回我々は、出生時 Hb 値が 1.1 g/dL と重症貧血を認めた FMT の極低出生体重児例を経験した。

2021年11月18日受付、2022年2月11日受理
Corresponding Author: 鳥山明日香
〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町 328
TEL & FAX 053-453-7111・053-452-9217
E-mail: asuka.t.0106.vv@gmail.com

〈症例〉

【母体情報】

29歳, 1妊0産. 身長 158 cm, 非妊時体重 52 kg. 血液型 AB型 Rh (+), 不規則抗体陰性. 妊娠 31週4日, 胎動減少を主訴に前医を受診した. Non-stress test (NST) で基線細変動の消失を認め, 胎児機能不全のため当院へ母体搬送となった. 当院での NST でも baseline 145 bpm, 基線細変動が消失しており, acceleration を認めず(図1), 緊急帝王切開となった.

【出生時の記録】

第一啼泣はなく, 筋緊張は低下していた. 心拍数は 100 回/分以上だったが自発呼吸はなかった. 全身蒼白で失血が強く疑われたため, 組織への酸素供給量を保つために直ちに FiO₂ 1.0 で人工呼吸を開始した. SpO₂ は徐々に 80%台まで上昇したが, 啼泣や体動はなく全身蒼白のままであった. Apgar スコアは 1 分値 2 点, 5 分値 2 点であった. 生後 8 分で気管挿管し, SpO₂ は 100 %に改善し体動も徐々に出現した. 母と対面後, 新生児集中治療室へ搬送した. 臍帯動脈血 pH 6.693, BE -31.3 であった.

【入院時現症】

身長 41 cm, 体重 1412 g, 体温 36.6 °C, 心拍数 164 回/分, 血圧 33/16 (24) mmHg, 呼吸数 60 回/分, SpO₂ 98 % (FiO₂ 1.0). 大泉門: 平坦, 胸部: 陥没呼吸軽度あり, 両肺野で coarse crackles 聴取, 心音整,

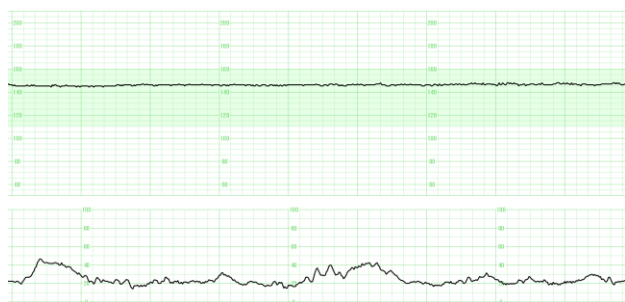


図 1 当院でのNST

Baseline 145 bpm, 基線細変動が消失しており, acceleration を認めない.

腹部: 平坦, 四肢: 筋緊張低下, 外性器: 正常男性型, 皮膚: 蒼白, その他明らかな外表異常なし.

【検査結果】

〔血液検査〕血算: 白血球 35200/μL (好中球 4.5% リンパ球 90.0%), Hb 1.1 g/dL, 網赤血球 38.8%, 血小板 6.1 万 /μL, MCV 134.4 fl, MCH 39.8 pg, Ht 3.8%, 生化学: 総蛋白 1.6 g/dL, Alb 1.0 g/dL, 総ビリルビン 0.34 mg/dL, AST 101 U/L, ALT 14 U/L, CK 1001 U/L, BUN 11.3 mg/dL, Cre 0.68 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 10.4 mg/dL, P 7.8 mg/dL, CRP 0.01 mg/dL, 凝固: PT 25.9 秒, PT-INR 2.1, APTT 検査不能, フィブリノーゲン (FBG) 78 mg/dL, D-ダイマー 8.6 μg/mL, FDP 12.4 μg/mL, 動脈血液ガス分析 (FiO₂ 1.0): pH 6.917, PaCO₂ 35.9 mmHg, PaO₂ 233 mmHg, HCO₃⁻ 7.1 mmol/L, BE -25.1 mmol/L, Lac 20.2 mmol/L, BS 24 mg/dL, 血液型: B型 Rh (+)

〔画像検査〕胸腹部レントゲン: 全肺野で高度に透過性低下, air bronchogram 鮮明, エコー: 明らかな先天性心疾患なし, 左室駆出率 (LVEF) 60%, 左室拡張末期径 (LVDd) 16 mm, 三尖弁逆流速度 2.5 m/s, 動脈管左右優位, 頭部・腹部に出血なし

〔母体検査 (分娩後 90 分で実施)] HbF 0.5%, α-フェトプロテイン (AFP) 16820 ng/mL

【経過】

入院後, 人工呼吸器管理を継続した. 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome: RDS) に対して, 人工肺サーファクタント (STA) 120 mg/kg を右側臥位, 左側臥位, 仰臥位に体位変換をしながら 3 分割で気管内投与した. 一度は酸素化の改善を認めたが, 3 時間ほど経過すると SpO₂ が低下傾向となった. 胸部レントゲンを再度撮影し肺野の透過性低下を認めたため, STA を同様に再投与した. その後, 気管内から血性痰が吸引され, 繰り返し STA の投与を必要とした. 肺胞内へ血漿成分が漏出し二次性 RDS を起こし

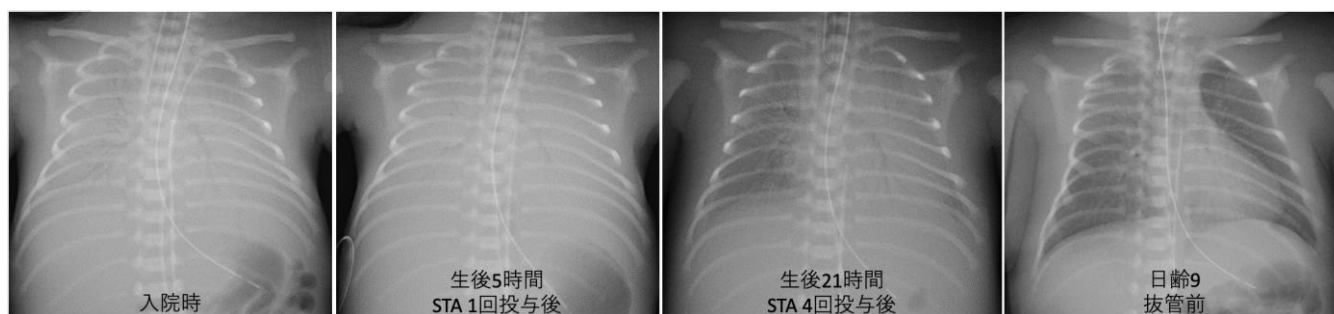


図 2 胸部レントゲン

入院時：心陰影不明瞭，全肺野で air bronchogram 鮮明．生後 5 時間：STA 1 回投与後だが入院時と著変なし．生後 21 時間：STA 4 回投与後であり肺野の透過性は改善傾向となっている．日齢 9：両肺野とも透過性は大きく改善している．

ている可能性を考え，PEEP を高め (6–8 cmH₂O) に設定した．また肺高血圧所見は認めないものの，体動により SpO₂ が低下するため，フェノバルビタール 20 mg/kg を静脈内投与後，ミダゾラム 0.07 mg/kg/h，フェンタニル 1.4 μg/kg/h の持続静脈内投与を行い鎮静した．生後約 21 時間で肺野の透過性は改善傾向となり (図 2)，SpO₂ の低下も認めず，FiO₂ を漸減した．

入院時の血圧は低かったが，超音波検査で循環血液量・臓器血流は低下していなかった．そのため，子宮内で低酸素血症に晒された結果，代謝性アシドーシスが進行し心筋障害が起こり，心収縮力低下，血圧低下に至ったと考えた．貧血に対しては，生後約 4 時間後 (Hb 1.1 g/dL 判明 2 時間後) から濃厚赤血球液 20 mL/kg を約 30 分で輸血した．Hb は 5.7 g/dL まで上昇し心負荷の所見もみられず，その後は 5 mL/h で持続投与とした．組織への酸素供給量が増加した影響か，エコー上 LVEF は増加し血圧も安定した．生後約 21 時間で Hb 12.9 g/dL となったため，赤血球輸血は合計 75 mL/kg で終了した．入院時より FBG が低下していたため，新鮮凍結血漿 (FFP) 10 mL/kg を輸血した．さらに，入院時は 6.1 万/μL だった血小板が赤血球輸血後に 3.5 万/μL まで低下していたため，血小板製剤 20 mL/kg を輸血した．血小板，FBG ともに 1 回投与後の血液検査で改善が乏しく，再度同量投与した．また，低アルブミン血症に対してアルブミン補充，代謝性アシドーシスに対してメイロン投与

を行い，改善傾向となった．

赤血球輸血終了後，一旦は収縮期血圧 50 mmHg 前後で保たれていたが，生後 28 時間ごろより徐々に血圧低下がみられ，全身に強い浮腫が出現し尿量も減少した．心エコーで LVDD 11 mm と左室容量が低下しており，血管透過性亢進に伴い体液が間質へ移動した結果，循環血液量が減少していると判断した．FBG も 90 mg/dL と低下したため，FFP 5 mL/h による容量負荷に加え，血管透過性亢進の改善を目的にヒドロコルチゾン (HC) 1 mg/kg を投与した．その後，血圧は上昇し循環血液量も増加したが尿量は 1.0 mL/kg/h 未滿が持続していたため，日齢 3 にフロセミドを投与し，利尿が得られた．日齢 4 からは HC 0.5 mg/kg を 1 日 3 回投与し腎血流維持を目的に低用量でドパミン (DOA) を開始，フロセミドも血管内容量や尿量をみて投与した．

日齢 5 以降は，HC，フロセミド，DOA で安定した血圧・利尿が得られ，日齢 8 頃からは全身浮腫も改善傾向となった．呼吸に関しては，順調に weaning できており，無呼吸発作予防のため日齢 8 で無水カフェイン製剤を開始し，日齢 9 で気管チューブを抜去した．抜管後は呼気吸気変換方式経鼻式持続陽圧 (nasal DPAP) 装着としたが，体動が多く持続的な装着が困難であったため高流量経鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) に変更し安定した．日齢 17 で HFNC は終了となった．

表 1 出生時に貧血をきたす病態・疾患

失血	産科合併症 常位胎盤早期剥離など 分娩時外傷による体内出血 母児間輸血症候群 双胎間輸血症候群 など
溶血	血液型不適合 赤血球の形態異常 赤血球の酵素異常 など
造血障害	パルボウイルス B19 TORCH 症候群 先天性赤芽球癆 など

臨床所見, 検査結果から, FMT による貧血, 大量失血や重症新生児仮死による DIC, Leaky lung syndrome による 2 次性 RDS と診断した.

日齢 44 で撮影した頭部 MRI (図 3) では, 左右側脳室後角に脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia : PVL) の所見を認め, また, 小脳を中心に微小出血痕を認めた. 神経症状は認めず, 日齢 63 で退院となった.

生後約 3 か月の時点で, 明らかな神経症状は認めない.

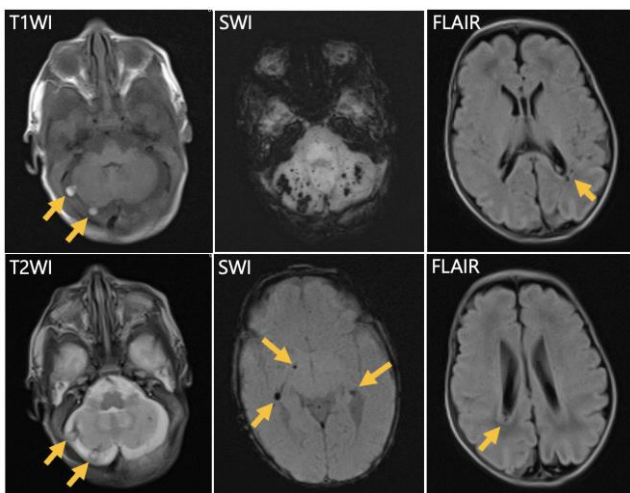


図 3 日齢44で撮影した頭部MRI

T1WI : 右小脳半球沿いに高信号を呈する結節を2つ認め, くも膜下腔の亜急性期の小血腫を認める.
T2WI : 右小脳半球沿いに低信号を呈するくも膜下腔の亜急性期小血腫を認める.
SWI : 小脳半球に無数の低信号域があり, 微小出血痕の所見である. 両側側頭葉にも同様の所見を認める.
FLAIR : 左右側脳室後方にPVLの所見を認める.

〈考案〉

出生時に貧血をきたす病態は, 失血, 溶血, 造血障害に大別される. それぞれに分類される代表的な疾患を表 1 に示す. 本症例は, 産科合併症は認めず, 入院時の超音波検査で体内出血もなかった. 母児の血液型, 不規則抗体, クームス試験から血液型不適合による溶血性貧血は認めなかった. 間接ビリルビン値の上昇はなく, 赤血球の形態異常もみられず, その

他の溶血性貧血も否定的であった. 感染症に関しては, 母児のヒトパルボウイルス B19 を含む TORCH 症候群の検索を行い, すべて陰性であった. 網赤血球の減少はなく, 造血障害の可能性も否定的であった. 母体血中で AFP が高値であることから母体血中への胎児血液成分の移行を証明でき, FMT と診断した.

本症例のように, FMT で母体血中の AFP のみが上昇し HbF が上昇しない例はこれまでも報告されている⁴⁾. その機序として, ①失血から分娩までの時間差により母体血中で胎児由来の赤血球が寿命のため溶血すること, ②在胎週数が進むと胎児赤血球の HbF 含有量が減少するため失血時期による影響があること⁵⁾, ③母児間血液型不適合の場合⁶⁾, ④検査方法の影響²⁾⁷⁾⁸⁾ が挙げられる. 本症例では, ①に関しては亜急性の失血と判断しており多少の影響がある可能性はあるものの, ②は在胎 31 週であり当てはまらず, 前述の通り③も当てはまらない. ④に関して, HbF の検査方法には Kleihauer-Betke (KB) 染色, フローサイトメトリー, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) がある. KB 染色は主観的で再現性が低く²⁾⁷⁾, HPLC は感度, 特異度ともに低い⁸⁾ と報告されている. 本症例では HPLC を用いて検査を行ったため, HbF は偽陰性だった可能性がある. 産科医療補償制度再発防止に関する報告書 (第 6 回)⁹⁾ では, FMT の分析

表 2 母児間輸血症候群における急性及び慢性失血の特徴

	急性失血	慢性失血	本症例
呼吸窮迫症状	あり	なし～軽症	あり
低酸素血症	あり	なし～軽度	あり
うっ血性心不全の徴候	なし	あり	なし
頻脈・血圧低下	あり	なし	あり
出生時 Hb 値	低値～正常	低値	低値
MCV、MCH	正常～高値	低値	高値
網赤血球、赤芽球、有核赤血球	正常	増加	網赤血球の軽度増加あり
臍帯血 pH	低下	正常	低下

対象事例 20 件のうち、HbF の検査は全例に実施されていたのに対し、AFP の検査実施件数は 14 件 (70%) であった。HbF が偽陰性になる可能性を考慮すると、AFP も併せて測定することが望ましいと考えられる。

FMT における失血量を推定する方法としては様々な推定式が提唱されているが、主に、Mollison らによる母体 HbF の比率から推定する方法 ($2400 \times \text{母体 HbF} (\%) / 100$)¹⁰⁾ と、出生時の新生児 Hb 値から推定する方法 ($(\text{出生体重 (kg)} \times \text{循環血液量 (mL/kg)} \times (\text{正常 Hb 値} - \text{児 Hb 値}) / \text{正常 Hb 値})$)⁵⁾ が用いられている。循環血液量は、正期産児 80 mL/kg、早産児 90 mL/kg、SGA 児 100 mL/kg とし、正常 Hb 値は 16 g/dL とした。本症例では、母体血中の HbF の上昇がないため、Mollison の式で推定すると推定失血量は 12 mL となる。しかし、新生児 Hb 値から推定すると推定失血量は 118.3 mL となり、循環血液量の 93%、83.3 mL/kg を失血した計算になる。失血量が 80 mL/kg 以上では 2/3 が子宮内胎児死亡となったという報告があり¹¹⁾、初診時から児娩出までの迅速な対応が本児の救命に繋がったと考える。

FMT の重症度は、失血量に加えて失血速度や時期にも影響を受ける。胎内での血液移行の経過により急性失血と慢性失血に分類され、急性失血では急激に循環血液量が低下することによって循環・呼吸動態に影響を与えることが多く、予後不良の要因とさ

れている⁷⁾。一方、慢性失血の場合、失血量が多くても、タンパク質及び水分の血管内への再配分や赤血球の産生亢進等により、失血による循環血液量低下が代償され得る¹²⁾。急性失血および慢性失血の特徴¹³⁾¹⁴⁾を表 2 にまとめた。本症例では、RDS による呼吸障害と低酸素血症を認めた。心不全徴候は認めず、左室容量は正常範囲であったものの血圧は低下していた。Hb は極めて低値で大球性高色素性貧血であり、網赤血球は軽度上昇していた。臍帯血 pH は低値であった。急性失血の所見が多いが、数日前から胎動減少を認めていたことや循環血液量が低下していなかったこと、網赤血球が上昇傾向であったことから、本症例は亜急性の FMT と考えた。

治療法についても急性失血および慢性失血で異なる。急性失血で循環血液量減少性ショックをきたしている場合は生理食塩水 10 mL/kg を 5～10 分かけて投与し、準備ができ次第、濃厚赤血球液 10 mL/kg を 5～10 分かけて急速輸血する。慢性失血や重度の貧血で心不全を伴う場合には部分交換輸血が選択される⁵⁾。本症例は亜急性の経過で循環血液量は低下していなかったため、心不全徴候の有無を確認しながらおよそ 1 日かけて輸血を行い、目標 Hb 値に達した。FMT では病態や重症度に応じて治療法を選択する必要がある。

〈結論〉

FMTによる重症貧血を認めた早産・極低出生体重児の症例を経験した。FMTが鑑別に挙げた際には、母体血の検査においてHbFのみでは偽陰性となる場合があり、AFPも併せて測定することが大切である。また、FMTと診断した際は、病態や重症度を評価し初期治療に反映させる必要がある。

〈引用文献〉

- 1) Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion*. 1990;30:344–357.
- 2) Maier JT, Schalinski E, Schneider W, et al. Fetomaternal hemorrhage (FMT), an update: review of literature and an illustrative case. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:595–602.
- 3) Kecskes Z. Large fetomaternal hemorrhage: clinical presentation and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:128–132.
- 4) 高萩恭子, 藤原郁子, 木下典子, 他. 著明な貧血を呈した胎児母体間輸血症候群の1例. *周産期医学*. 2011;41:553–556.
- 5) 細野茂春. 周産期における出血対策と輸血. *周産期医学編集委員会. 周産期医学*. 2014;44:681–683.
- 6) Hida S. Measurement of α -fetoprotein and fetal erythrocyte levels for detecting fetomaternal hemorrhage. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*. 1989;15:41–45.
- 7) Wylie BJ, D’Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2010;115:1039–1051.
- 8) Chambers E, Davies L, Evans S, et al. Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med*. 2022;22:199–204.
- 9) 日本医療機能評価機構. 第6回参加医療補償制度再発防止に関する報告書. 2016.
- 10) Mollison PL. Quantitation of transplacental haemorrhage. *Br Med J*. 1972;3:31–34.
- 11) Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, et al. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2007;110:256–260.
- 12) Brace RA, Cheung CY. Fetal blood volume restoration following rapid fetal hemorrhage. *Am J Physiol*. 1990;259:H567–H573.
- 13) 沢田健. 新生児期の貧血—新生児の貧血の特殊性—. *小児診療*. 2009;72:250–259.
- 14) Singh P, Swanson T. Acute and chronic fetal anemia as a result of fetomaternal hemorrhage. *Case Reports in Obstet and Gynecol*. 2014:1–4.