

## 10-a 妊産婦の抗血球不規則同種抗体

東京大学附属病院輸血部

分担研究者 遠山 博

研究協力者 柴田 洋一

東京文化学園医学技術専門学校

研究協力者 福岡 良男

### I 研究目的

胎児障害原因の一つとして、血液型不適合による新生児溶血性疾患は極めて重要である。母児血液型不適合により、胎児赤血球の母体血液中への流入 trans-placental hemorrhage は母体の血清中に胎児赤血球と反応する不規則抗体 (IgM, IgG, IgA) を産生することがある。IgA は例外的に稀で、前二者に限られるが、分子量はそれぞれ約90万, 14万で、分子量の小さいIgG抗体のみが母体から胎盤を通過して児に移行し、児血球と反応をおこし、これを破壊して高度の貧血をおこし、胎児水腫などをおこして子宮内死亡の原因となり、また重篤な黄疸は核黄疸による脳神経障害を児に遺す。

母児血液不適合によっておこる胎児障害は理論的には極めて多種類 (200以上) の血液型によって皆おこり得るが、それらは極めて稀であって、よくあるものはそれらのうちのごく一部である。Rh式, ABO式が重要であることは申すまでもない。Rh式のD因子は, Levine (1939) 及び Wiener (1940) らによって発見され、第2次大戦終了の1945年までにC, E,  $\bar{c}$ , e等の因子が発見され、その後新しい血液型発見のラッシュが到来した。Lutheran式 (1946), Lewis式 (1946), Kell-Cellano式 (1946), Ss式 (1947), Duffy式 (1950), Kidd式 (1951), Diego式 (1953), その他極めて多種の赤血球抗原-抗体系が解明されて来た。それらは皆抗体をつくり、胎児障害、輸血副作用・事故の原因となる公算を持っている。しかしその頻度が低いために単なる症例報告にとどまり、或いは原因を解明できずに終わってしまうのが本邦の現状であろう。

本研究は妊婦に生ずる不規則抗体を発生頻度の面より統計的に調査研究し、実際に抗体を持っている母から生れた児の障害頻度を追究しようとするものである。また妊娠免疫と輸血免疫による抗体産生頻度・抗体種類を比較研究するものであって、世界においてもこのような研究には接しない。

### II 研究方法

東大病院を訪れた妊産婦のほぼ全員につき分娩までのいろいろの時期に採血して、その血清中の不規則抗体 irregular alloantibody のスクリーニング及び同定を施行して、いかなる血液型抗体がどれ位の頻度で出現するかを追究した。また対照として同期間における輸血を計画された男・女患者、健康を自負する献血供血者 (男・女) のそれらと比較した。さらに不規則自己抗体 irregular autoantibody をも検査して同種抗体と比較した。

- 1) スクリーニング: 米国 Ortho 社及び日本赤十字社製のO型パネル血球2種を使用した。これらは臨床上重要度の高い赤血球型抗原一式 (D, C, E,  $\bar{c}$ , e, K,  $\bar{K}$ ,  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Jk^a$ ,  $Jk^b$ ,  $Le^a$ ,  $Le^b$ ,  $Lu^a$ ,  $Lu^b$ , M, N, S,  $\bar{s}$ ,  $P_1$ , Xg 等) が登録してある。
- 2) 同定: Ortho社製の10種の血球 (上記の諸抗原がすべて登録してある) を使用してスクリーニングでひっかけた抗体の種類を割り出した。検出法では次の3法をルーチンに併用した。
  - a) 食塩水法: 小試験管に被検血清2滴をとり、生食水にパネル血球を約2%に浮遊させた液1滴を加え、軽遠沈して凝集・溶血の有無より肉眼的に抗体の有無を判定した。
  - b) 酵素処理血球法 (ficin 法): ficin 250mgを25 ml の Hendry 緩衝液 (pH 7.4) に溶解する。この1%溶液1滴と2%にした諸パネル血球浮遊液9滴を試験管内で混合し、37°Cで15分加温し、生食水で1回洗滌、この血球の2%浮遊液2滴に混合、37°C1時間加温後遠沈し、上記のごとく反応の有無をみる。
  - c) 間接 Coombs法: 被検血清2滴に2%血球浮遊液1滴を加え、37°C30~60分加温してからこの血球を生食水で4回充分に洗滌し、抗ヒト・グロブリン血清1~2滴を添加し、上記の如くして凝集の有無を判定する。

食塩水法は ABO, MN, P 式等に属する IgM 抗体の検出に適する。間接 Coombs 法は Rh 式, Kell, Kidd, Duffy, Lutheran, Diego その他 の諸血液型に属する IgG 抗体の検出に適し, ficin 法は Rh 式抗体の検出に威力を発揮する。

### Ⅲ 成績並びに考案

#### A 抗体の頻度と種類

表 1 は 1968 年より 1981 年までの妊婦計 20,216 例について検索したもので, 対照として患者 29,370 例, 供血者 30,681 例を検査してある。

1) 同種抗体では, 妊婦 283 例 (1.40%), 患者 333 例 (1.15%), 供血者 50 (0.16%) の頻度を得た。供血者のその低いことは当然であろうが, 妊婦は輸血予定の患者より高率 ( $P < 0.001$ ) で, 妊娠免疫の方が輸血免疫より抗体産生が高頻度であることを暗示していた。

2) これらの抗体の種類は, ① 先ず妊婦では Rh 式抗体計 91 (抗-D 53, 抗-D+C 3, 抗-D+E 1, 抗-E 30, 抗-E +  $\bar{c}$  2, 抗-C +  $\bar{c}$  + E + e 1, 抗- $\bar{c}$  1), Lewis 式抗体計 181 (抗- $Le^a$  132, 抗- $Le^b$  23, 抗- $Le^a + Le^b$  26), その他計 11 (抗-M 2, 抗- $\bar{s}$  1, 抗-P 8) である。Lewis 式が最も多く約 64% をも占め, Rh 式がこれに次いで 32%, その他は約 4% にとどまる。

② 以上の対照として患者のそれらを見ると, Rh 式計 166 例 (抗-D 14, 抗-D+E 1, 抗-E 105, 抗-E +  $\bar{c}$  32, 抗-C + e 8, 抗- $\bar{c}$  1, 抗-e 5), Lewis 式計 132 例 (抗- $Le^a$  69, 抗- $Le^b$  41, 抗- $Le^a + Le^b$  22), Rh 式と Lewis 式の複合抗体 7 例 (抗-E +  $Le^a$  3, 抗-E +  $Le^b$  3, 抗-C +  $Le^a$  1); その他の諸血液型抗体計 29 例 (抗-M 4, 抗-N 1, 抗-S 1, 抗-P 14, 抗-Fy<sup>a</sup> 1, 抗-Fy<sup>b</sup> 1, 抗-Jk<sup>a</sup> 1, 抗-Di<sup>a</sup> 3, 抗-Di<sup>b</sup> 1, 抗-Cr<sup>a</sup> 1, 抗-Mi<sup>a</sup> 1), その他と Rh 式の複合抗体計 3 例 (抗-Fy<sup>b</sup> + D + E 1, 抗-Jk<sup>a</sup> + E +  $\bar{c}$  1, 抗-Jk<sup>b</sup> + E 1), その他と Lewis 式の複合抗体計 2 例 (抗-P +  $Le^a$  1, 抗-Bg<sup>a</sup> + Bg<sup>b</sup> +  $Le^a + Le^b$  1) の総計 339 例であった。Lewis 式が約 39%, Rh 式が約 49%, その他血液型抗体が約 8.6% であって, 妊婦のそれらと比較すると, Rh 式の方が Lewis 式より多く, またその他の血液型に属する抗体が多くて多彩を極める点が異なっている。

2) 妊婦では Rh 式の抗-D 53, 抗-E (抗-E +  $\bar{c}$  を含む) 32 であったのに, 患者では抗-D 14, 抗-E (抗-E +  $\bar{c}$  を含む) 137 であって, 輸血に際しては抗-D はほとんど産生されないことを示している。即ち D 陰性者には D 陰性血を一般に輸血しているからである。これに対して抗-E は輸血では極めて産生され易い。

3) 抗-Lewis 抗体は妊娠では極めて産生され易い。その中でも抗- $Le^a$  抗体は最も高率の抗体である。

4) Rh 式, Lewis 式以外の血液型に関する妊婦の抗体は少なく, 抗-M 2, 抗- $\bar{s}$  1, 抗-P 8 に過ぎなかった。これに対して患者の方では多くの種類の抗体 (Kidd 式, Duffy 式, Diego 式, Bennet - Goodspeed 式, Cromer 式, Miltenierger 式等) が登場して多彩を極めている。この点についてはその機構がよくわからなかった。

5) 不規則自己抗体を持っていたものの頻度は, 妊婦で 155 例 (0.77%), 患者で 583 例 (1.99%), 供血者で 125 例 (0.41%) であったが, 妊婦は患者の 1/3 強に過ぎなかった。患者は服薬その他複雑な多種の自己抗体産生の因となる機転を内蔵しているためであろう。

#### B 不規則同種抗体所有の妊産婦より分娩された児の障害についてのフォロー・アップ

本年度になって前記 283 例の不規則同種抗体所有妊婦の分娩経過についてフォロー・アップを施行したが, 今回は 103 例を調査し得た。これは東大病院で分娩 (死産を含む) したものであって, 他院に行ったものはその後が不明である。溶血性疾患の判定は, 交換輸血, 光線療法を施行されたものについては問題ないが, 黄疸・高ビリルビン血症・高度貧血のあった児については総合的に判定した。

その成績については表 2 の如くであるが, Rh 式抗体の抗-D を持っていた母より生まれた児の 14 例中, 溶血性疾患児は 11 例即ち 11/14 例 (78.6%) であったが, 以下同様に抗-E 4/14 例 (28.6%), 抗-E +  $\bar{c}$  1/1 (100%), 抗-C +  $\bar{c}$  + E + e 1/1 例 (100%) であって, Rh 式全体では 17/30 例 (56.7%) と高率であった。

これに対して Lewis 式抗体では, 抗- $Le^a$  0/47 例 (0%), 抗- $Le^b$  0/11 例 (0%), 抗- $Le^a + Le^b$  0/11 例 (0%), Lewis 式全体では 0/69 例 (0%) と障害はなかった。抗- $Le^b$  の 2 例に流産があったが, 他の原因によるものと判定したい。

それ以外の血液型抗体では、P式の抗-Pで0/2例(0%)、MNSs式の抗-M0/2例(0%)、抗- $\bar{s}$ 0/1例(0%)であった。これらは例数が少ないので、危険性については確言し難い。

以上よりの成績をまとめれば、

- 1) Rh式血液型の母児不適合はこの方面において最も危険である。各因子の抗原力antigenic potencyはみな異なり、D因子が格段に強いので抗体産生の頻度も高い上に、その抗体はIgGであるので経胎盤的に児に移行して新生児溶血性疾患を実際におこすのは当然であるが、注目すべきことは抗-Eが頻度も高いほかに実際にかんりの率で新生児溶血性疾患をおこすことである。日本人のE因子は陽性約50%、陰性約50%であるので、E陰性婦人がE陽性男子と結婚する頻度は日本人夫婦

の約1/4あることになる。しかしE因子のantigenic potencyはD因子よりはるかに低いので、抗-Eを妊婦に生ずることは少ないのである。

- 2) これに対してLewis式抗体は妊婦に高頻度で産生されるのにもかかわらず、実際に胎児障害を惹起(産生)しないのは、抗- $Le^a$ 及び抗- $Le^b$ が分子量が約90万にも及ぶIgM抗体であって胎盤を通過して児に移行することができないためと考えられる。
- 3) この期間に妊産婦に著明な溶血性輸血副作用をおこした症例は1例もなかった。これは充実した方法で適合血を供給したからである。

表1 東京大学附属病院における患者・妊婦・供血者における抗赤血球不規則同種抗体の頻度(1968~1981)

抗体	患者 29,370	妊婦 20,216	供血者 30,681	計 80,267
同種抗体	339 (1.15%) {男 154 女 185	283 (1.40%)	50 (0.16%)	672 (0.84%)
自己抗体	583 (1.99%)	155 (0.77%)	125 (0.41%)	863 (1.08%)

表2 不規則抗赤血球同種抗体所有の産婦より  
 出産した児の溶血性疾患の有無

血液型	抗体	出産追跡数	溶血性疾患数	%
Rh 式	抗-D	14	11	78.6
	抗-E	14	4	28.6
	抗-E+c	1	1	100
	抗-C+c+E+e	1	1	100
Ss 式	抗-S	1	0	0
Lewis 式	抗-Le <sup>a</sup>	47	0	0
	抗-Le <sup>b</sup>	11	0 (2?)	
	抗-Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup>	11	0	0
P 式	抗-P	2	0 (1?)	
MN 式	抗-M	1	0	0



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究目的

胎児障害原因の一つとして、血液型不適合による新生児溶血性疾患は極めて重要である。母児血液型不適合により、胎児赤血球の母体血液中への流入 trans placental hemorrhage は母体の血清中に胎児赤血球と反応する不規則抗体(IgM, IgG, IgA)を産生することがある。IgAは例外的に稀で、前2者に限られるが、分子量はそれぞれ約90万,14万で、分子量の小さいIgG抗体のみが母体から胎盤を通過して児に移行し、児血球と反応をおこし、これを破壊して高度の貧血をおこし、胎児水腫などをおこして子宮内死亡の原因となり、また重篤な黄疸は核黄疸による脳神経障害を児に遺す。

母児血液不適合によっておこる胎児障害は理論的には極めて多種類(200以上)の血液型によって皆おこり得るが、それらは極めて稀であって、よくあるものはそれらのうちのごく一部である。Rh式,ABO式が重要であることは申すまでもない。Rh式のD因子は、Levine(1939)及びWiener(1940)らによって発見され、第2次大戦終了の1945年までにC,E,c,e等の因子が発見され、その後新しい血液型発見のラッシュが到来した。Lutheran式(1946),Lewis式(1946),Kell-Cellano式(1946),Ss式(1947).Duffy式(1950),Kidd式(1951),Diego式(1953),その他極めて多種の赤血球抗原-抗体系が解明されて来た。それらは皆抗体をつくり、胎児障害,輸血副作用・事故の原因となる公算を持っている。しかしその頻度が低いために単なる症例報告にとどまり、或いは原因を解明できずに終わってしまうのが本邦の現状であろう。

本研究は妊婦に生ずる不規則抗体を発生頻度の面より統計的に調査研究し、実際に抗体を持っている母から生れた児の障害頻度を追究しようとするものである。

また妊娠免疫と輸血免疫による抗体産生頻度・抗体種類を比較研究するものであって、世界においてもこのような研究には接しない。