

妊婦不規則抗体スクリーニングの効果評価（批判的吟味）

（分担研究：スクリーニングの評価に関する研究）

北井啓勝*、鈴木典子**

要約

間接クームス法による妊婦不規則抗体スクリーニングの、新生児溶血性疾患に関する感度は100%、特異度は98.99%である。また、母体輸血時の溶血性副作用に関する感度は99.96%、特異度は不明である。全国の分娩が年間120万件として、すべてのRhD(+)妊婦に不規則抗体スクリーニングを妊娠中2回実施すると、年間44億円必要になると推定した。この妊婦不規則抗体スクリーニングの結果として、新生児溶血性疾患の重篤な後遺症または死亡が10%減少すると仮定した場合には、新生児の重篤な後遺症または死亡は14名減少し、また母体の重篤な後遺症または死亡は5名減少すると推計した。

見出し語：妊婦不規則抗体スクリーニング、新生児溶血性疾患、分娩時輸血

研究方法

妊婦不規則抗体スクリーニングの、新生児溶血性疾患の治療および母体輸血時の溶血反応予防に関する効果について検討した。フィールド調査および文献調査に基づき、テクノロジーアセスメント手法を用いて、費用と効果を分析した。

文献調査は、Medline および Jmedicine により

*社会保険埼玉中央病院産婦人科 (Dept. of Ob. & Gyn., Social Insurance Saitama Chuo Hospital)、**山梨県赤十字血液センター (Yamanashi Red Cross Blood Center)

1995年より1994年までの文献を検索し、症例発表、厚生省心身障害研究報告書を含む和文文献98件、英文文献20件を抽出した。

RhD(-)妊婦では、小野の報告（妊婦499名）によると5.6%（28名、妊娠33回）が抗体陽性となり、RhD(-)妊娠あたり3.4%（20名）に交換輸血が行われ、0.017%（1名）が胎児死亡を起こした(1)。従って、抗D抗体検査の費用に見合うだけの治療効果が見込まれると考えられる。しかし、このRhD(-)妊婦の診療において、妊娠期間中の抗体検査は社会保険の適応とはならず自費診療として実施されている。また、流産後の抗体投与の有効

性は、添付文書の効能・効果の欄ではなく使用上の注意の項に記載されている。

本研究ではRhD(+)妊娠の不規則抗体スクリーニングに関して検討した。

結果と考察

スクリーニングの有効性の評価

1. 不規則抗体スクリーニングの感度および特異度

不規則抗体スクリーニングには、妊婦血清とスクリーニング用血球を37度で反応させた後に、クームス血清を作用させる間接クームス法を用いた。この方法では大部分の温式血液型抗体が検出可能である。検出される血液型抗体の大部分はIgG抗体であり、一部にIgM抗体が含まれる。不規則抗体は間接クームス法またはプロメリン法により陽性となるが、このうちプロメリン法のみで陽性となる抗体は0.08%存在する(2)。輸血の溶血反応副作用はこの半分の0.04%に出ると推定すると、感度は99.96%となる。輸血の溶血性副作用に関する特異度の決定には、溶血性副作用を示さないもののうち、クロスマッチ反応が陽性となる頻度を知る必要がある。このためには、クロスマッチ陽性の場合に輸血をするという処置をすることになる。この処置は緊急事態で実施される可能性はあるが、通常の医療統計には現れないため、現実には特異度の測定は不可能となる。

RhD(+)妊婦から生まれた、新生児溶血性疾患に関する妊婦不規則抗体スクリーニングの感度(新生児溶血性疾患が起こる妊婦の中で、不規則抗体が陽性と判定される妊婦の割合)は、理論値としては100%である。ただしこの場合、不注意によ

る偽陰性がないと考え、ABO不適合などの不規則抗体によるものではない新生児溶血性疾患を除外してある。また、プロメリン法のみで陽性となる抗体は、IgMであるため新生児溶血性疾患を起こさない。

一方、新生児溶血性疾患に関する妊婦不規則抗体スクリーニングの特異度(新生児溶血性疾患を起こさない妊婦の中で、不規則抗体陰性と判定される妊婦の割合)は、98.99%である。1993年の寺本の報告(3)によれば、RhD(+)妊婦の不規則抗体の頻度は1.02%であり、1988から1990年の浮田の全国調査(4)によれば、抗D以外の新生児溶血性疾患の頻度は0.011%である。2 x 2分割表を作ると、1.01%の正常者ではスクリーニングで精査が必要とされる。

	抗体 (+)	抗体 (-)	
HDN (+)	0.011%	0%	0.011%
HDN (-)	1.009%	98.98%	99.989%
	1.02 %	98.98%	100.00%

2. 不規則抗体スクリーニングによる健康結果の改善

【文献による検討】

文献調査によると、妊婦不規則抗体スクリーニングの効果に関する無作為対照研究、症例対象研究は、これまで実施されていない。症例報告、臨床統計、専門委員会の勧告(アメリカ産婦人科学会ACOGおよびアメリカ血液銀行協会AABB)(5, 6)では、新生児溶血性疾患に関する妊婦不規則抗体スクリーニングを有用とするものが多数見られた。したがって、アメリカTask Forceの評価基準IIIを満たしている。

【不規則性抗体による新生児溶血性疾患の統計】

厚生省から出される人口動態統計では、同種免疫による溶血性疾患に起因する死産および早期新生児死亡の合計は、1977年の99名から1992年の3名へと大きく減少している。この溶血性疾患には、抗D抗体、その他の不規則抗体、さらにABO不適合などの溶血性疾患が含まれる。浮田によれば、1988年から1990年の174施設の調査では、全妊婦に不規則抗体スクリーニングを実施している施設は28%である(4)。時間的には、不規則抗体スクリーニング検査の普及とともに溶血性疾患による死亡の減少が認められるが、交絡因子の関与は否定できない。

この浮田の調査によれば、RhD(+)妊婦の不規則抗体による新生児溶血性疾患の発生頻度は、抗体スクリーニングを実施中の施設では出産あたり0.0241% (17/70598分娩) であるが、抗体スクリーニングを実施していない施設では0.0066% (10/152258分娩) である。全体の平均値は0.0115% (31/270661分娩) であり、95%信頼限界は0.0074-0.0155%となった。胎児死亡あるいは出生直後に死亡となった症例は0.0011% (3/270661分娩) である。核黄疸となり後遺症を起こした新生児の頻度は記載されていない。

1982年から1986年まで兵庫で行われた竹峰の報告によれば、ABO以外の血液型不適合溶血疾患の頻度は0.0084% (27/320000) で、抗D体によるものも含まれているので浮田の値よりも低頻度である(7)。なお、この27例中12例は、不規則抗体スクリーニングを実施していない施設からの症例であり、入院時ビリルビン値が高い傾向が見られた。しかし27例すべてに脳性麻痺または死亡は

見られなかった。

【不規則抗体スクリーニングの有無による新生児溶血性疾患の予後の改善】

1986年の竹峰の新生児溶血性疾患の症例の文献調査では、抗体検査実施した場合の核黄疸または死亡は10%、抗体検査を実施していない場合は15%である(8)。従って、スクリーニングを実施した施設では、核黄疸および死亡の合計が5%改善すると見込まれる。この文献調査には、当然のこととしてpublication biasが含まれる。検査を実施していない施設では溶血性疾患を見逃している可能性があり、一方抗体検査を実施している施設で悪い結果が得られ時にこの結果が報告されない可能性がある。これを一応補正して、妊婦不規則抗体スクリーニングにより新生児溶血性疾患中の核黄疸および死亡が、文献調査の2倍の10%減少すると仮定する。このような減少は前述の臨床統計においては認められておらず、任意性の高い仮定である。新生児溶血性疾患の頻度が0.0115%であり、全国で年間120万の分娩があるとすると、核黄疸および死亡の減少の推計値は14人になる。

1992年の出生数と死産数の合計は1,257,885人であり、1988年から1990年の浮田の調査から単純に計算すると全国で144名の溶血性疾患が発生し、18.6名が死亡することになる。調査年度の差により単純な比較は困難であるが、この値は1992年の人口動態統計の値の6.2倍となる。しかも、人口動態統計には不規則抗体以外の原因による溶血性疾患が含まれているから、浮田の調査値と人口動態統計の値の差はさらに大きくなる。この点を考慮すると、核黄疸および死亡の減少の推計値は14名以下の可能性がある。

【今後の調査の可能性】

不規則性抗体スクリーニングを実施するとき、実施しない場合に比べて核黄疸および周産期死亡がどの程度減少するかを明らかにした調査研究はない。不規則性抗体による溶血性疾患に起因する周産期死亡が0.0015%があり、これがスクリーニングにより0.0002%に減少すると仮定する。この値は研究班の中で任意に設定したものである。有意差5%、検出力90%の調査を計画すると、各群約165,000例の規模の調査が必要である(9)。33万人に前方調査を実施すると、検査費用だけで5億8千万円必要であり、33万人に同意書をとって無作為に割り付けるような研究は現在の段階では不可能と考える。

【母体輸血に関する不規則抗体スクリーニングの意義】

母体死亡は人口動態統計によれば、1970年の1008名から1990年の105名に減少している。1989年から1993年の東京都母子保健サービスセンターの調査によると、母体への輸血は分娩あたり0.56%に実施されている。適合輸血の確率は、ABOおよびRh型のみでは99.80%、血液型と不規則抗体スクリーンでは99.94%、交叉適合試験では99.95%とされる(10)。分娩あたりの不適合輸血の割合は、不規則抗体検査をせず血液型のみで準備したときには0.0011%、不規則抗体検査をしたときには0.0003%となる。全国で年間120万の分娩があるとすると、血液型のみで準備したときの不適合輸血は13件、不規則抗体検査をして準備したときには4件となる。この差の半分が治療により改善すると仮定すると、不規則性抗体スクリーニングにより重症不適合輸血は5件減少すると

推定される。ただし、この不適合輸血の推定値は、日本母性保護協会による1980-87年の妊産婦死亡原因の統計で、輸血副反応が309例中1例であったとの報告と比較して高い値である(11)。

3. スクリーニング費用の測定

スクリーニングの費用は1回当たり1750円であり、不規則抗体スクリーニングから確定診断までに、流産を考慮して妊娠前期に130万人、妊娠後期に120万人に実施したとすると、年間全国で44億円が必要である。また不規則性抗体同定の費用は1回当たり3000円であり、妊婦の1.02%が不規則抗体スクリーニング陽性として、全国で3600万円が必要になる。さらに、溶血性疾患を起こす抗体を持つ妊婦には抗体価を測定する必要がある。

文献

1. 小野雅彦. 日本輸血学会雑誌 1987;33(5):520.
2. 小林賢. 第31回日本輸血学会総会抄録1983:73.
3. 寺本勝寛. 産婦人科の世界 1994;46(1):27-34.
4. 浮田昌彦. 日本産婦新生児血液会誌 1991;1:114.
5. 中村幸夫. 日本輸血学会雑誌 1993;39(3):621.
6. ACOG Technical Bulletin 1990;(148):1-6.
7. 竹峰久雄. 昭和62年度厚生省心身障害研究—新生児管理における諸問題の総合的研究.1987: 130.
8. 竹峰久雄. 昭和61年度厚生省心身障害研究—新生児管理における諸問題の総合的研究.1986: 131.
9. Basic and Clinical Biostatistics. (2nd ed.) East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1994
10. MGH術後管理の手引 (第2版) p.345. メディカルサイエンスインターナショナル, 1993.
11. 中林正雄. 日本医師会雑誌1994.112.1737.



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



要約

間接クームス法による妊婦不規則抗体スクリーニングの、新生児溶血性疾患に関する感度は100%、特異度は98,99%である。また、母体輸血時の溶血性副作用に関する感度は99.96%、特異度は不明である。全国の分娩が年間120万件として、すべてのRhD(+)妊婦に不規則抗体スクリーニングを妊娠中2回実施すると、年間44億円必要になると推定した。この妊婦不規則抗体スクリーニングの結果として、新生児溶血性疾患の重篤な後遺症または死亡が10%減少すると仮定した場合には、新生児の重篤な後遺症または死亡は14名減少し、また母体の重篤な後遺症または死亡は5名減少すると推計した。