

**CQ11 Rh(D)陰性妊婦の取り扱いとは？***Answer*

1. 抗 Rh(D)抗体陰性の場合、以下の検査・処置を行う。
  - 1) 児が Rh(D)陽性かつ直接クームス試験陰性であることを確認し、分娩後 72 時間以内に感作予防のため母体に抗 D 免疫グロブリンを投与する (A)
  - 2) 少なくとも妊娠 28 週前後かつ分娩時に抗 Rh(D)抗体陰性を確認する (B)
  - 3) インフォームドコンセント後、妊娠 28 週前後に母体感作予防目的で抗 D 免疫グロブリンを投与する (C)
  - 4) 自然および人工流産後、子宮外妊娠後、羊水穿刺 (絨毛生検、胎児血採取) 後には感作予防のため抗 D 免疫グロブリンを投与する (B)
2. 抗 Rh(D)抗体陽性の場合、妊娠後半期は 2 週ごとに抗 Rh(D)抗体価を測定する。(B)
3. 抗 Rh(D)抗体価上昇が明らかな場合、胎児貧血や胎児水腫徴候について評価する。(A)

## ▷ 解説

母体が Rh(D)陰性であることが判明した際、米国では Rh(D)陰性の頻度が高いため、不必要に嚴重な管理を避ける意味で、胎児が Rh(D)陽性であることを確認するためにさまざまな検査を行っている。しかし、1) 日本人では配偶者 (夫) および胎児が Rh(D)陽性である可能性が極めて高い、2) 米国で行われているような胎児 Rh(D)確認の検査自体にも侵襲性や偽陽性・偽陰性などの問題がある、といった理由から、Rh(D)陰性妊婦に対してはまず Rh 不適合を念頭に置いて取り扱ってよいものと思われる。Rh(D)陰性で妊娠初診時の間接クームス試験が陰性の妊婦については、最低限妊娠 28 週前後および分娩時にも Rh(D)抗原に対する間接クームス試験を施行し、妊娠経過中に Rh(D)に感作していないか確認する必要があると思われる。

Rh(D)陰性産婦に対する分娩直後の抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D)感作予防は、分娩後の感作率、次回妊娠における胎児・新生児溶血性疾患の発生を著明に減少させた。Cochrane Review では 6 つの RCT のメタアナリシスを行い、分娩後 72 時間以内の抗 D 免疫グロブリン投与群では産褥 6 カ月時点の感作率および次回妊娠時の抗 D 抗体陽性率の著明な低下を認めている<sup>1)</sup>。至適投与量については確定していないが、ACOG (米国) では抗 D 免疫グロブリン 300 $\mu$ g の投与が<sup>2)</sup>、RCOG (英国) では 100 $\mu$ g の投与が勧められている<sup>3)</sup>。本邦では抗 D 免疫グロブリン 1 バイアル (約 250 $\mu$ g 相当) の筋注が標準的投与方法である。

また流産後や子宮外妊娠後、羊水穿刺 (絨毛生検、胎児血採取) 後にも胎児血が母体内に流入する可能性があり、抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D)感作予防が勧められている<sup>2)</sup>。本邦の抗 D 免疫グロブリンの薬剤添付文書にも「D (Rho) 因子で未感作の D (Rho) 陰性婦人で人工妊娠中絶その他の産科的侵襲後にも投与することができる」とある。抗 D 免疫グロブリンの至適投与量に関して定まったもの

はないが、妊娠初期 (1<sup>st</sup> trimester) の流産や子宮外妊娠の際の投与量は 50 $\mu$ g 投与で十分との報告がある<sup>4)</sup>。また部分胎状奇胎、出血を伴う切迫流産、子宮内胎児死亡、母体の腹部外傷、妊娠中期・後期での出血、外回転術施行後などでも胎児-母体間出血により母体の Rh(D)感作の可能性があり、抗 D 免疫グロブリン投与を考慮すべきとの見解がある<sup>2)</sup>。一方このような Rh(D)感作機会のない妊娠については、妊娠 28 週以前に感作されるリスクは極めて低いとされる<sup>5)</sup>。しかし妊娠 28 週以後に関しては感作のリスクが上がると考えられるため、北米では 1970 年代から妊娠後期 (3<sup>rd</sup> trimester) における抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D)感作予防が推奨されてきた。Bowman らは妊娠 28 週の抗 D 免疫グロブリン 300 $\mu$ g 単回投与により妊娠中の Rh(D)感作率が 2% から 0.1% に減少すると報告しており<sup>6)</sup>、ACOG (米国) でもこのプロトコルによる妊娠中の感作予防を勧めている<sup>2)</sup>。一方 RCOG (英国) では妊娠 28 週と 34 週に 2 回、抗 D 免疫グロブリン 100 $\mu$ g の投与を臨床研究データ<sup>7)8)</sup>に基づき推奨している<sup>3)</sup>。本邦では Rh(D)陰性の女性が約 0.5% とかなり少ないため、欧米諸国に比べて Rh(D)不適合妊娠に関する妊娠中の管理・予防法が未だ確立していない。例えば、本邦の抗 D 免疫グロブリンの薬剤添付文書には妊娠 28 週前後での予防的投与は記載されていない、といった問題点がある。したがって現時点で妊娠 28 週前後に抗 D 免疫グロブリン投与を行う際には、患者からインフォームドコンセントを得るべきであろう。

抗 D 免疫グロブリンは血液製剤であるため、製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策がとられているものの、感染症伝播リスクを完全には排除することができない。例えば胎児貧血や胎児水腫の原因となり得るヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。したがって抗 D 免疫グロブリン投与を行う際には、この点についても患者から十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。また不必要な血液製剤投与を避けるため事前に投与対象症例であることを十分に確認する。新生児が Rh(D)陰性の場合や、すでに母体が Rh(D)に感作されていることが間接クームス試験 (母体) や直接クームス試験 (新生児) で明らか場合には、抗 D 免疫グロブリン投与は不要である。妊娠中に投与する際、夫 (あるいはパートナー) が Rh(D)陰性であれば胎児も Rh(D)陰性と考えられ抗 D 免疫グロブリン投与は不要となるが、まれに胎児の父親が妊婦の夫 (あるいはパートナー) でない可能性もあることを考慮する必要がある。また投与した抗 D 免疫グロブリンがその後の間接クームス試験結果に影響を与えることにも注意する。抗 D 免疫グロブリンの半減期は約 24 日とされるので、例えば妊娠 28 週に抗 D 免疫グロブリンを投与された妊婦の 15~20% は分娩時、非常に低値ではあるが抗 D 抗体価を示すことになる (通常 4 倍以下)<sup>9)</sup>。妊娠中の抗 D 免疫グロブリンの投与の有無にかかわらず、分娩直後には抗 D 免疫グロブリン投与を行うのが一般的と考えられるが、妊娠中の抗 D 免疫グロブリン予防投与後 3 週間以内に分娩となった場合は、分娩後のルチーン抗 D 免疫グロブリン投与は省略可能ともいわれている。ただし分娩により著しい胎児母体間出血があった場合はこの限りではないとされる<sup>10)</sup>。

Rh(D)陰性妊婦に対して、どの程度頻回に間接クームス法による抗 Rh(D)抗体の定性検査や定量を行うべきかについて、明確に規定する根拠はない。本ガイドラインでは、妊娠初期の抗 Rh(D)抗体陰性例では Answer 1 に示したように推奨したが、ACOG では、妊娠中の初回の検査で抗 Rh(D)抗体価 8 倍以下 (抗体陰性例を含む) の場合には、4 週ごとの抗体価測定を提案している<sup>11)</sup>。妊娠初期の検査で抗 Rh(D)抗体陽性の場合や妊娠中に抗体が陽性化した場合は、より厳重な管理が必要である。一般には間接クームス抗体価 16 倍以上の場合に胎児貧血症の可能性を考慮する。抗体価 8 倍以下でも、前回妊娠時に急激な悪化が起きている場合には慎重な経過観察が必要である。抗 Rh(D)抗体価が、必ずしも常に胎児貧血の程度を反映しているわけではないことにも留意する。例えば、胎児・新生児溶血性疾患の児を分娩した既往がある症例に対しては、抗 Rh(D)抗体価を頻回に測定しても、胎児の状態のモニタリ

ングとして有用ではないとされている<sup>11)</sup>。

胎児貧血の評価には、以前より採取羊水の450nmでの吸光度(OD450)を用いてビリルビン値を測定し、Lileyの表から胎児貧血程度を推定する方法が行われてきた<sup>12)</sup>。また胎児超音波検査による腹水や胸水など胎児水腫徴候の検出も試みられてきたが、胎児貧血がかなり重症にならないと胎児水腫徴候が出現しないという欠点がある。胎児採血は最も正確な胎児貧血評価法であるが、侵襲的であり、施行時に胎児の状態が急激に悪化する可能性もあるため、他の胎児貧血評価法で異常がみられる例に限定して行わざるを得ない場合が多い。このような背景の中で、Mariらが超音波パルスドプラ法を用いた胎児中大脳動脈最高血流速度(MCA-PSV)計測値が胎児ヘモグロビン値の推測に有用であると2000年に報告して以来<sup>13)</sup>、MCA-PSV計測は非侵襲的で比較的正確な胎児貧血評価法として従来法に優るとする報告が相次ぎ<sup>14)15)</sup>、本法は次第に臨床応用されつつある。表1にMariらのデータを示す<sup>13)</sup>。今後本邦においてもその有用性の検証を要する。

(表1) 胎児中大脳動脈の最高血流速度(cm/sec)の正常域

妊娠週数	中央値の倍数 (multiples of the median : MoM)			
	1 (中央値)	1.29	1.50	1.55
	cm/秒			
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

中央値 (median) の 1.29, 1.50, 1.55 倍の数値が、軽度貧血, 中等度貧血, 高度貧血に該当する。通常 1.50MoM までを正常域と考える。(Mariらのデータ<sup>13)</sup>による)

## 文 献

- 1) Crowther CA, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000021
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 4: prevention of Rh D alloimmunization(May 1999). Int J Gynaecol Obstet 1999; 66: 63—70 (Guideline)
- 3) Statement from the consensus conference on anti-D prophylaxis. 7 and 8 April 1997. The Royal College of Physicians of Edinburgh, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Vox Sang 1998; 74: 127—128 (III)