

査読論文

IgG型抗M抗体による胎児水腫および

胎児・新生児溶血性貧血の一例

日本赤十字社伊勢赤十字病院 小児科/新生児科

中 夏実、一見 良司、坂本 花菜
岡 夏未、長谷川知広、平山 淳也
鎌田 尚樹、東川 正宗

要旨

母体抗M抗体はIgM型が多い。まれにIgG型が生じると胎盤を通過し、重篤な新生児溶血性疾患をきたすことがある。症例は在胎33週6日、体重2095g、皮膚色は蒼白で全身浮腫状で出生した。母体はIgG型抗M抗体陽性であり、出生直後の児の著明な貧血、血清ビリルビン高値および血清中抗M抗体陽性を認めたことから移行抗M抗体による新生児溶血性貧血と診断した。日齢28までエリスロポエチンを投与するも網状赤血球割合 (reticulocyte, Ret) の増加はなく、貧血の治療にはM抗原陰性の赤血球輸血を複数回要し、日齢91を過ぎてからRetの増加と貧血の自然回復を認めた。抗M抗体がM抗原陽性の赤芽球系前駆細胞に作用し、赤血球の分化成熟を抑制する可能性を示唆する経過であった。抗M抗体陽性妊婦では必ず間接クームス試験 (indirect antiglobulin test, IAT) などでIgG型の有無を確認し、陽性の場合には新生児溶血性疾患とその後の赤血球造血遅延を予測しておく必要がある。

はじめに

新生児溶血性疾患 (Hemolytic disease of the newborn, HDN) の原因としてはABO血液型不適合やRh血液型不適合によるものが多く、他の不

規則抗体によるものは少ない¹⁾。稲岡らの調査では冷式抗体とLewis抗体を除外した妊産婦8251名中に不規則抗体陽性者は89名(1.1%)であった。また、不規則抗体陽性者89名中に抗M抗体陽性者は17名(19.1%)であった²⁾。母体抗M抗体の多くはIgM型抗体として自然発生し、胎盤を通過しないため、新生児への影響はない³⁾。まれに、IgG型抗M抗体が生じて胎盤を通過すると重篤な新生児溶血性貧血をきたすことが知られている³⁾。そのため不規則抗体陽性で抗M抗体が検出された妊婦ではIATを実施し、IgM型(IAT陰性)かIgG型(IAT陽性)かを確認する必要がある⁴⁾。

今回我々は、IgG型抗M抗体陽性の母体から出生し重症貧血と胎児水腫をきたした早産児に対し、エリスロポエチンを投与したが造血反応が長期にわたって認められなかった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：日齢0、女児

妊娠分娩歴：母体は30代初産婦(1妊0産)で、血液型B型Rh陽性、輸血歴はないが、妊娠12週2日と妊娠26週2日の不規則抗体スクリーニング検査において抗M抗体が陽性で、妊娠33週6日のIATが陽性であった。また妊娠中

期から後期の母体感染症スクリーニングで異常は認めなかった。入院6日前（妊娠33週0日）に高位破水のため、前医でアンピシリン2g/日とエリスロマイシン200mg/日の投与を開始し、入院5日前には羊水流出を認めず、母体の感染兆候がないため、入院4日前（妊娠33週2日）で投与を終了した。妊娠33週6日に胎児一過性頻脈の消失と基線細変動の減少を認め、胎児超音波検査にて心胸郭比43%、胎児中大脳動脈収縮期最大血流速度72cm/sの上昇を認めた。胎児貧血が疑われたため、当院へ母体搬送後、緊急帝王切開で分娩となった。

現病歴：児は在胎33週6日で出生した。臍帯血ガスpH 7.306、BE -0.3mmol/L、Apgarスコアは1分値8点（皮膚色0点）、5分値9点（皮膚色1点）であった。全身浮腫状で胎児水腫を疑い、精査加療目的でNICUへ入院した。

入院時現症：出生体重2095g(+0.4SD)、身長45cm(+0.5SD)、血圧68/29mmHg、心拍数150回/分、呼吸数40回/分、体温36.9℃、二相性陽圧呼吸(biphasic positive airway pressure, BiPAP) サポート（PIP 9-10cmH₂O、PEEP 4-5cmH₂O、FiO₂

0.30）下でSpO₂ 90%であった。身体所見では、全身蒼白・浮腫状で、腹部は平坦、軟、肝臓を4cm触れたが明らかな脾腫はなく、皮下出血はなかった。

入院時検査所見（表1）：生後3時間の血液検査では、Hb 4.3 g/dLと高度の貧血および高ビリルビン血症を認めたが、Retの増加は認められなかった。直接クームス試験（direct antiglobulin test, DAT）は陰性であった。胸腹部X線検査では肝腫大を認めた（図1）。心臓超音波検査では卵円孔開存と動脈管開存を認め、駆出率（ejection fraction, EF）69.1%であった。頭部及び腹部超音波検査で血腫等の明らかな異常所見は認めなかった。

入院後経過：母体の抗M抗体陽性かつIAT陽性の結果よりIgG型抗M抗体の存在が示され、日齢2に児の不規則抗体検査で抗M抗体陽性が確認されたため、児の著明な貧血の原因は母体からのIgG型抗M抗体が移行したことによるHDNと診断した。長期の破水であったため、日齢0からアンピシリン・クロキサシンナトリウム200mg/kg/日とセフトキシム100mg/kg/日を投与開始し、血液検査上の炎症

表1. 入院時検査所見（出生3時間後）

血算		WBC分画		生化学		静脈血液ガス	
WBC	21,500 / μ L	Myelo	12 %	CRP	<0.1 mg/dL	pH	7.341
RBC	82×10^4 / μ L	Meta	6 %	Alb	3.0 g/dL	PCO ₂	47.6 mmHg
Hgb	4.3 g/dL	Stab	2 %	BUN	7 mg/dL	HCO ₃	25.2 mmol/L
Hct	9.9 %	Seg	57 %	Cre	0.58 mg/dL	BE	-0.3 mmol/L
MCV	120.7 fL	Lym	13 %	T-bil	8.5 mg/dL	血液型	O型 Rh陽性
MCH	52.4 pg	Mo	7 %	D-bil	0.6 mg/dL	免疫関連検査	
MCHC	43.4 %	Eos	1 %	Na	140 mEq/L	IgG	554 mg/dL
Ret	1.0 %			K	4.8 mEq/L	IgA	<3 mg/dL
PLT	41.5×10^4 / μ L			Cl	111 mEq/L	IgM	11 mg/dL
凝固				CK	145 U/L	直接クームス試験	陰性
PT	13.5 秒			AST	26 U/L	不規則抗体	陽性
PT-INR	1.15			ALT	3 U/L	抗M抗体	陽性
APTT	42 秒			LDH	442 U/L		
FIB	165 mg/dL			ALP	383 U/L		
FDP	8.8 μ g/dL						



図1. 胸腹部X線検査所見

心胸郭比53%で、肺野の含気良好であり、肺血管陰影増強は認めなかった。腹部は肝腫大を認めた。

反応の上昇を認めず、血液培養陰性も確認し日齢4に投与を終了した。呼吸管理は、日齢3までBiPAPを、日齢3~8は持続気道陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure, CPAP) を、日齢8~12はハイフロー経鼻カヌラを使用し、日齢22に酸素投与を離脱した。

黄疸の経過を図2に示す。日齢1(生後11時間)のT-Bil 12.1mg/dL、血清アンバウンドビリルビン値(U-Bil) 0.64μg/dLと早発黄疸を認めたため、神戸大学(中村)の基準より光線療法 (high・2方向)を開始し、溶血に対して静注免疫グロブリン(intravenous immunoglobulin, IVIG) 0.5g/kgを投与した。日齢2にT-Bil 14.1mg/dL、U-Bil 1.31μg/dLとさらに上昇を認めた。強い浮腫や貧血であったため、臍帯動脈含め動脈ルート確保が困難で交換輸血は実施できず、まずは光線療法 (high・2方向) 継続とアルブミン 1g/kgおよびIVIG 1g/kgを追加投与し、ビリルビン改善不良があれば交換輸血可能な施設への転院を考える方針とした。その後の経過観

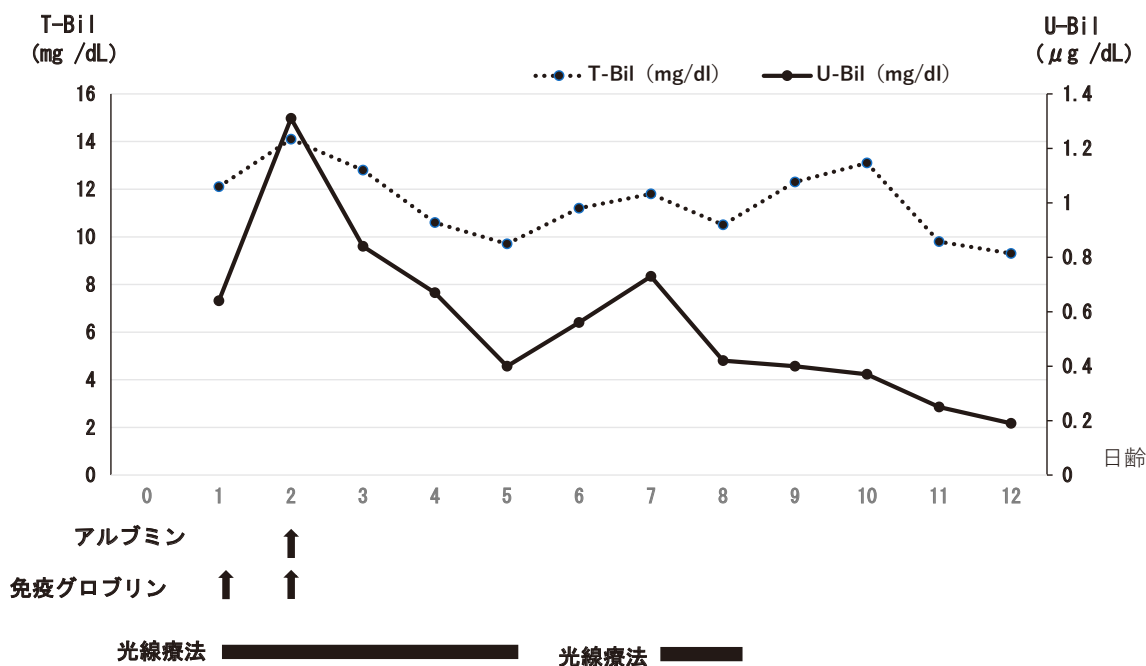


図2. 血清ビリルビン値の推移

察において高ビリルビン脳症の兆候を示唆する所見は認めず、日齢3はT-Bil 12.8mg/dL、U-Bil 0.84μg/dL、日齢4にT-Bil 10.6mg/dL、U-Bil 0.67μg/dLと改善を認め、光線療法（high・1方向）を継続し、日齢5に中止した。日齢7に一過性の再上昇を認め光線療法を再開したが、日齢8には低下し、その後は治療基準を超えることなく経過した。

貧血の経過を図3に示す。日齢1（生後3時間）にHb 4.3g/dL、Ret 1.0%と著明な貧血を認めたため、M抗原陰性のO型RBC 10mL/kgを2回輸血した。日齢2にはHb 9.0g/dLへ上昇した。日齢3にはHb 8.2g/dLと低下したため、再度M抗原陰性のO型RBC 10mL/kgを投与した。日齢3の一酸化炭素ヘモグロビン（carboxyhemoglobin, COHb）は1.5%であった。COHbは新生児における溶血の補助的指標の一つとされており、本症例では母体由来IgG型抗M抗体の存在および出生早期の高ビリル

ビン血症とあわせて、出生早期の溶血の関与を示唆する補助所見と位置づけた。

日齢4にHb 10.5g/dL、Ret 0.5%、日齢11にはHb 9.0g/dL、Ret 0.3%と骨髓造血反応は依然として弱いため、早産児であるためと考え日齢11よりエリスロポエチン 200単位/kgの週2回皮下注射と鉄剤内服投与を開始した。日齢20にHb 6.8g/dLと低下しており、Ret 0.2%であったため、鉄剤内服とエリスロポエチンに対する造血反応は乏しいと判断し、一旦中止したうえで、日齢20から22にM抗原陰性O型RBC 10mL/kgを計3回輸血した。赤芽球造血作用の可能性を再評価する目的で、日齢25にエリスロポエチンを再開した（1回分未投与）。日齢26の血清Fe 147μg/dL、UIBC 9μg/dL、TIBC 156μg/dL、フェリチン 780ng/mLであり、鉄欠乏を示唆する所見は認められなかった。日齢28にHb 11.3g/dLを示すもRet 0.2%とエリスロポエチンの効果は認められず、

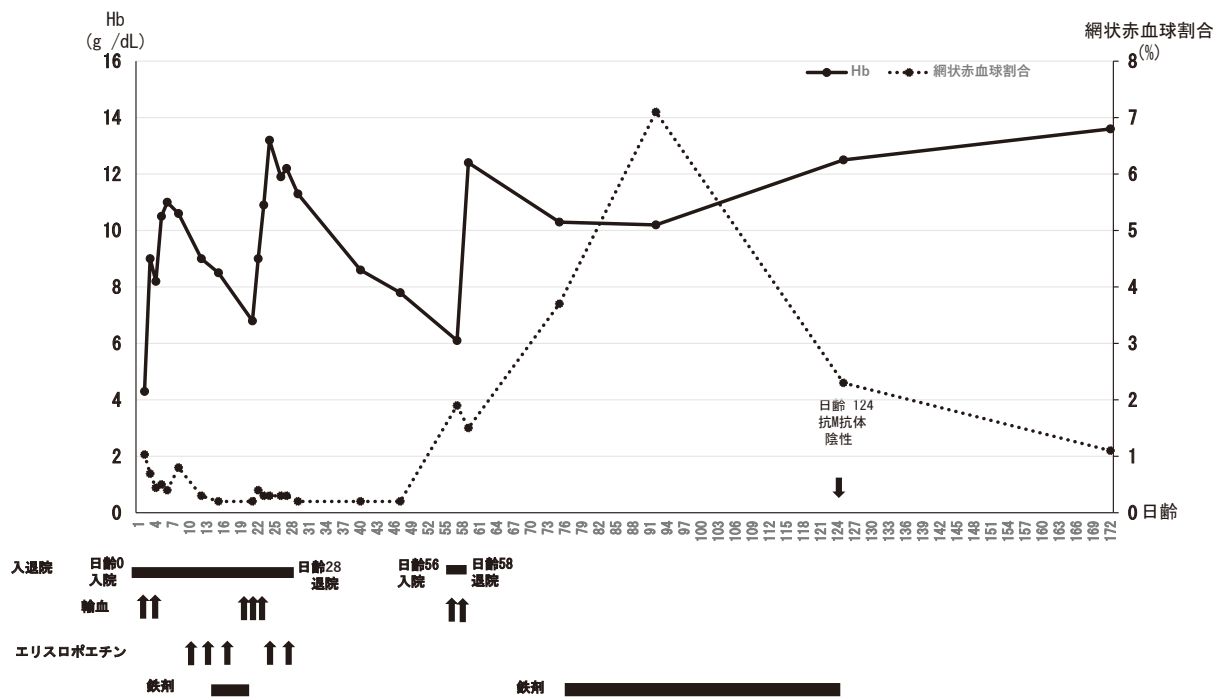


図3. ヘモグロビン値と網状赤血球割合の経過

エリスロポエチンを終了して退院とした。以降は貧血フォローを含め外来通院とした。

退院後経過：日齢56にHb 6.1g/dLの著明な貧血とRet 1.9%の不十分な骨髓造血反応であったため、同日入院とした。日齢56から57にM抗原陰性のO型RBC 12mL/kgを計2回輸血したところ、日齢58にはHb 12.4g/dL、Ret 1.5%を確認し退院とした。日齢74にはHb 10.3g/dLと貧血を認めるが、Ret 3.7%と骨髓造血反応を認め、日齢91にはHb 10.2g/dL、Ret 7.1%と明らかな骨髓造血反応を確認できた。日齢124にはHb 12.5g/dL、Ret 2.3%となり、抗M抗体の陰性化を確認し、貧血の再燃は認めなかった。

その後の発達は7か月時点では座位やつかまり立ち可能で、10か月時には支持なしでの立位、1歳3か月時のフォローでは独歩が可能であることを確認した。2歳1か月時に実施した新版K式発達検査では、発達指数（修正年齢で算出）姿勢・運動領域120、認知・適応領域84、言語・社会領域83、全領域87であった。3歳1か月時の新版K式発達検査（暦年齢で算出）では、姿勢・運動領域138、認知・適応領域109、言語・社会領域77、全領域96であり、言語・社会領域はインターナショナルスクール在籍の影響により十分に評価できていない可能性が考えられた。4歳1か月時の新版K式発達検査（暦年齢で算出）では、姿勢・運動領域は年齢上測定不能であったが、認知・適応領域117、言語・社会領域91、全領域91であった。これまでの経過において核黄疸を示唆する所見や明らかな神経学的異常は認められなかった。

考察

今回我々は、出生時に胎児水腫を呈し、鑑別診断として免疫性胎児水腫と非免疫性胎児水腫を考慮した結果、母体からIgG型抗M抗体が胎

盤移行したことによるHDNと診断した一例を経験した。

非免疫性胎児水腫の原因としては、梅毒やトキソプラズマをはじめとする感染症、三尖弁閉鎖不全症や左心低形成症候群などの先天性心奇形、Gaucher病やムコ多糖症等の代謝異常症、18トリソミー・21トリソミー等の染色体異常、横隔膜ヘルニアなどが挙げられる⁵⁾。本症例では、長期の破水がみられたため出生後から予防的に抗菌薬を投与したが、母体に感染症を示唆する所見はなく、児も明らかな感染兆候は認めなかった。また、妊娠糖尿病や妊娠高血圧などの母体合併症はなく、出生後の心臓超音波検査では明らかな先天性心奇形を認めず、胸腹部X線検査でも横隔膜ヘルニアは認めなかった。その他の外表奇形も認めなかったことから、非免疫性胎児水腫の可能性は低いと判断した。

一方、免疫性胎児水腫は母体の不規則抗体が胎児赤血球を破壊し、重度の胎児貧血を介して循環不全となることで発症する⁵⁾。母体は妊娠経過中に抗M抗体陽性かつIAT陽性であった。本症例では、出生時のHbは4.3g/dLと低値であり、不規則抗体検査においても抗M抗体が検出された。これらより、母体由来IgG型抗M抗体の胎盤移行によるHDNと診断した。

HDNは貧血や黄疸を主徴とし、重症型の場合、流産や胎児水腫のため胎内で死亡することもある⁶⁾。HDNの原因の約90%が母児間血液型不適合によるものであり、その内訳としてABO不適合が70%、Rh不適合が20%を占め、抗M抗体を含むその他の不規則抗体によるものは少ない¹⁾。稲岡らの報告では冷式抗体とLewis抗体を除外した妊産婦8251名中に不規則抗体陽性者は89名（1.1%）であった。そのうち抗M抗体陽性者は17名（19.1%）で、これら抗M抗体陽性妊婦から生まれた新生児17名のうち16名は治療を要さなかったが、1名（5.8%）は交換輸血・新生児輸血・光線療法を必要とした²⁾。

母体抗M抗体は多くはIgM型抗体として自然発生し、4-22℃の低温域でしか反応せず、新生児への影響は少ない。まれに、IgG型抗M抗体が生じると胎盤を通過し、重篤な新生児溶血性貧血をきたすことが知られている³⁾。

Liらの研究では、抗M抗体によるHDNでは抗D抗体による場合よりもDAT（直接グロブリン試験）陰性が多いことが報告されている⁷⁾。その理由としてThompsonらは二つの仮説を提示している。1つ目は血管内溶血が関与している可能性があり、児に移行したIgG型抗M抗体がM抗原陽性赤血球を極めて速やかに破壊するため、DATで抗体付着赤血球を捉えられないという機序である。2つ目は、抗原抗体反応が弱いためDATは陰性になるという機序である⁸⁾。新生児血液型不適合溶血性黄疸において、ビリルビン産生の律速段階酵素ヘムオキシゲナーゼはビリルビンとCOを同量産生するため、血中COHbはビリルビン産生の指標の一つとされている⁹⁾。本症例もDATは陰性であり、Ret上昇を認めなかったが、母体のIgG型抗M抗体陽性で児の血清中抗M抗体陽性であり、出生早期からの高ビリルビン血症に加え、COHbが1.5%を認めた。以上より、本症例では出生早期に溶血性機序が関与していた可能性が示唆された。

HDNの出生後管理は、高ビリルビン血症と貧血への適切な介入が中心となる。高ビリルビン血症では、急性期に集中的光線療法を早期に導入し、ビリルビンの推移や神経学的リスクを評価する^{1,10)}。重症例では交換輸血の適切な施行が重要である^{1,10)}。IVIgは交換輸血回避の可能性が示されたが、近年の系統的レビューでは有効性は明確でなくルーティン使用は推奨されない¹¹⁾。重症の同種免疫性溶血では、光線療法で改善しない場合にIVIg投与が検討される^{1,10)}。Rh同種免疫による遅発性貧血は赤血球輸血が標準治療であるが、生後2週以降にエリスロポエチンを投与することで輸血回数が減少する可能

性が報告されている¹²⁾。

高ビリルビン血症が核黄疸へ進展した場合、神経学的後遺症を来すことがある¹⁾。核黄疸の臨床症状としては、Praaghの核黄疸の症状で、第1期（発症2日から3日）では筋緊張低下、傾眠傾向、吸啜反射減弱となり、第2期（発症3日から2週）では発熱、甲高い泣き声、けいれん、落陽現象、後弓反張、第3期（発症2週から2ヶ月）は痙性症状の消退、第4期（長期予後）は錐体外路症状とアテトーゼ型麻痺、難聴などが出現する¹³⁾。本症例は核黄疸には至らなかった。

本症例の特徴は、急性期を脱した後も貧血が遷延し、Retの増加を伴わない低形成性貧血を呈した点である。HDNにおいて、重症溶血状態が存在し臍帯ヘモグロビン値が13~15g/dL未満の場合、Retは著明な上昇(>6%)が認められるといわれている⁶⁾。本症例では貧血が遷延し、日齢56まで輸血依存の状態が持続した。加えて、エリスロポエチン投与にも不応であり、代償性のRet増加も認めなかった。これらの所見は溶血性貧血のみでは説明困難であり、赤芽球系造血の抑制を背景とする病態が示唆された。

IgG型抗M抗体によるHDNでは、一過性の赤芽球形成不全の病態を呈するとする報告がある^{7,14,15)}。M抗原はグリコフォリンA(GPA)に存在し³⁾、GPAは赤芽球系分化の過程で発現することが示されている¹⁶⁾。これらの知見から抗M抗体が赤芽球前駆細胞に作用し、造血を抑制する可能性が示唆されている^{7,14,15)}。本症例では早産児であったことが貧血遷延の原因である可能性を考えて、エリスロポエチンを投与したがRetの増加はみられず無効と判断して日齢28に終了した。日齢56になって初めてRet 1.9%と上昇し、日齢74にはさらにRet 3.7%、日齢91にはRet 7.1%と、有効な骨髓造血反応を認めるまでに2か月以上を要した。児の抗M抗体を繰り返し確認していないが日齢124には陰性を確認した。以上のことから、抗M抗体が赤血球系前駆細胞へ作

用してその分化・成熟を抑制しているという病態に一致する経過であり、貧血遷延の機序が溶血だけではないことを示唆する経過であった。本症例は、IgG型抗M抗体によるHDNの経過中に、出生早期の溶血を示唆する所見を認めた一方で、エリスロポエチンによるRetの反応が乏しい、赤芽球形成抑制を示唆する所見が同時に認められた点が特徴的であった。

本症例報告の限界 (Limitation) は、本報告が単一症例である点にある。したがって、エリスロポエチンに対するRetの反応、抗M抗体価やCOHbの経時的変化と病態との関連については、本症例の観察結果から推察し得る範囲にとどまる。また、COHbの経時的推移を評価できていないため、溶血の持続性や程度の定量的評価には限界がある。急性期の治療とその後の造血動態との関係についても本症例のみで一定の結論を導くことは難しい。さらなる症例の集積が必要で、抗M抗体関連HDNの病態や治療戦略の最適化につながる知見が得られる可能性がある。本症例は、IgG型抗M抗体が赤芽球系前駆細胞に影響を及ぼし得る可能性を臨床的に示したものと考えられた。

結語

IgG型抗M抗体陽性母体から出生し、著明な貧血が遷延する新生児溶血性疾患の一例を経験した。母体のIgG型抗M抗体が産生されることは稀であるが、産生されると胎児へ移行してHDNの原因となるばかりでなく、エリスロポエチンへの反応性の乏しい一過性の赤芽球形成不全の病態を呈する可能性が示唆された。

本論文の要旨は第125回日本小児科学会学術集会 (2022年4月、郡山市) において報告した。なお、開示すべき利益相反はない。

(2025年10月31日受付、2026年2月16日受理)

文献

- 1) 高橋尚人. 新生児学. 加藤元博. 小児科学. 11. 東京:文光堂, 2023. 347-350.
- 2) 稲岡千佳子, 矢原健, 安井昌博, 他. 当センターにおける不規則抗体陽性妊婦と出生時溶血性疾患についての考察. 日輸血細胞治療会誌 2013; 59 (3) : 486-491.
- 3) 村上純子. MNSs式血液型とその抗体 (抗M抗体, 抗N抗体, 抗S抗体, 抗s抗体). 日臨. 2010; 68 (6) : 743-747.
- 4) 奥田誠, 池本純子, 石丸健, 他. 赤血球型検査 (赤血球系検査) ガイドライン (改訂4版). 日輸血細胞治療会誌 2022; 68 (6) : 539-556.
- 5) 海野信也. 出生前小児科学. 加藤元博. 小児科学. 11. 東京:文光堂 2023. 302-308.
- 6) 船戸正久. 新生児溶血性疾患の病態と治療. 日輸血会誌 2002; 47 (6) : 837-844.
- 7) Li S, He Z, Mo C, et al. Hyporegenerative anemia in anti-M-associated hemolytic disease of the fetus. Transfusion 2021;61:1908-1915.
- 8) Thompson DJ, Stults DZ, Daniel SJ. Anti-M antibody in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1989; 44 (9) : 637-641.
- 9) 森沢猛, 米谷昌彦, 小寺孝幸, 他. 新生児血液型不適合溶血性黄疸におけるCOHbの検討. 日未熟児新生児会誌 2012; 24 (2) : 73-77.
- 10) Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2022; 150: e2022058859.
- 11) Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3: CD003313.
- 12) Ovali F, Samanci N, Dağoğlu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of

- recombinant human erythropoietin (a pilot study).
Pediatr Res 1996; 39 (5) : 831-834.
- 13) 竹内豊. 新生児疾患カラーアトラス. 大阪：メディカ出版, 2015.
- 14) Hinchliffe RF, Nolan B, Vora AJ, et al. Neonatal pure red cell aplasia due to anti-M. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 : 467-468.
- 15) Yasuda H, Ohto H, Nollet 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.
- 16) Bony V, Gane P, Bailly P, et al. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999; 107: 263-274.