

症例報告

新生児同種免疫性血小板減少症の発症予防を目的として
母体への免疫グロブリン療法を行った一例

(令和5年12月28日受付)

(令和6年4月1日受理)

京都大学医学部附属病院産科婦人科¹⁾、公立豊岡病院組合立豊岡病院産婦人科²⁾、滋賀県立総合病院産婦人科³⁾山形 知央^{1) 2)} 小松 摩耶¹⁾ 千草 義継¹⁾ 川村 洋介^{1) 3)} 松坂 直¹⁾
山口 綾香¹⁾ 高倉 賢人¹⁾ 上田 優輔¹⁾ 最上 晴太¹⁾ 万代 昌紀¹⁾

Key words

Amniocentesis
human platelet antigen
intra cranial hemorrhage
intravenous immunoglobulin
neonatal alloimmune thrombocytopenia

概要 新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) は母体で産生された血小板抗体によって生じる血小板減少症で、児に頭蓋内出血をきたすこともある。次回妊娠時にもNAITの発症リスクが存在するが有効な周産期管理指針は存在しない。症例は38歳、4妊2産。第2子は出生直後に点状出血があり、血小板数 $30 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。母体から抗ヒト血小板特異抗原 (HPA) -4b抗体が検出され、NAITが疑われた。第3子を妊娠し、羊水検査で児がHPA-4a/bを保持していることが判明した。児にNAIT発症が危惧されたことから、妊娠30週から免疫グロブリンを1週間ごとに投与し、妊娠39週に経膈分娩した。児の血小板数最低値は $60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (日齢1) であったが自然回復し、合併症をきたさなかった。同胞にNAITが疑われた際には、羊水検査でHPAタイピングを行い、免疫グロブリン療法を行うことで、児の良好な周産期予後が得られる可能性がある。

緒言

新生児同種免疫性血小板減少症 (neonatal alloimmune thrombocytopenia : NAIT) は、母体で産生された血小板抗体が胎児 (新生児) に移行することで生じる妊娠関連の血小板減少症をいう。NAITの原因となる血小板抗体には、母児間のヒト血小板特異抗原 (human platelet antigen : HPA) 不適合によって生じる抗HPA抗体のほか、抗human leukocyte antigen (HLA) 抗体、抗CD36抗体 (抗Naka抗体) などが存在する。本症は新生児期のみならず胎児期にも発症することから、fetal and neonatal alloimmune thrombocytopeniaとも呼称される。Rh不適合妊娠による児の溶血性疾患と異なり、しばしば第1子から発症する。

児に存在する父由来のHPAが母に存在しない場合、母体内で抗HPA-IgG抗体が産生されて児に移行する。NAITでは、この抗体が児の血小板と結合し、脾臓における血小板の捕捉と破壊が生じることで児の血小板

減少をきたす¹⁾。NAITの臨床像は、無症候性の血小板減少症、出生時に発見される皮下出血、消化管出血、肺出血から、新生児死亡や神経学的後遺症の原因となる頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage : ICH) まで多岐にわたる^{1) 2)}。

一般に、同胞がNAITであった場合、次子のNAIT発症率は高く、発症すると血小板数がより低下する傾向にあることがわかっている³⁾。また、頭蓋内出血は、NAITの10~20%に発生するとされるが、こうした症例を同胞にもつ場合、次回妊娠時のNAITによる頭蓋内出血発症は、約80%に達すると見積もられている^{1) 2)}。したがって、同胞がNAITであった症例においては、次回妊娠時のNAITの発症予防が臨床上的重要な課題であり、欧米では妊娠中の母体に免疫グロブリンを投与する管理方法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) が広く用いられている^{2) 4)~6)}。しかし、本邦においては、同胞にNAITがみられた場合の、次回妊娠管理に関す

表1 HPAタイピング

両親および第2子、第3子のHPAタイピング結果。HPA: human platelet antigen (ヒト血小板特異抗原)

	HPA-1	HPA-2	HPA-3	HPA-4	HPA-5	HPA-6	HPA-7	HPA-15
母	a/a	a/b	a/a	a/a	a/a	a/a	a/a	b/b
父	a/a	a/a	a/b	a/b	a/a	a/a	a/a	a/a
第2子	a/a	a/a	a/a	a/b	a/a	a/a	a/a	a/b
第3子	a/a	a/b	a/a	a/b	a/a	a/a	a/a	a/b

る知見は十分ではない。今回、我々はNAIT発症予防を目的として母体へのIVIG療法を行った症例を経験したため、報告する。

本症例の発表に関して、患者(母体)からは書面による同意書を取得している。

症例

症例は38歳の経産婦(4妊2産)で、特記すべき既往歴・家族歴はなかった。第1子の妊娠・分娩・出生後経過には問題を認めなかった。第2子の妊娠・分娩経過も良好であったが、児は出生直後に全身性の点状出血があり、高次医療機関に新生児搬送となった。血小板数が日齢1に $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ と減少していたが、日齢5には $184 \times 10^3/\mu\text{L}$ と自然回復し、頭蓋内出血はみられなかった。HPAタイピングの結果、母 HPA-4a/a、父 HPA-4a/b、第2子 HPA-4a/bであり(表1)、母体血液から第2子の血小板に対する抗体(抗HPA-4b抗体)が検出されたため、NAITと診断された。

第3子を妊娠し、妊娠25週6日に当院を紹介受診した。母体血液検査では、引き続き抗HPA-4b抗体が検出された(MPHA〈mixed passive hemagglutination〉法による)。表1から児のHPA4サブタイプはそれぞれ50%の確率でHPA-4a/a、HPA-4a/bであり、第2子と同じHPA-4a/bであればNAITを発症する可能性が考えられた。HPAタイピングの結果からは、抗HPA15a抗体も本症例のNAITの原因となりえるが、母体血液検査では抗HPA15a抗体は検出されなかった。また、抗HLA抗体も検出されなかった。患者(母体)とその家族に十分な説明を行い、同意を得て、妊娠28週4日に羊水穿刺を施行し、羊水中胎児DNAを用いたHPAタイピングを行ったところ、HPA-4a/bであることが判明した。一般に、同胞にNAITがみられた場合、次子のNAIT発症率は高く、発症すると血小板数がより低下する傾向にある³⁾ことから、NAIT発症予防目的にIVIG療法を行う方針とした。院内の高難度医療・未承認医薬品等管理室における審議承認のもと、患者(母体)とその家族に十分な説明を行い、同意を得て、妊娠30週6日から妊娠38週6日まで、IVIGとして、献血ヴェノグロブリンを 0.5g/kg/week (20g/body/week)の用量で週に1回投与した。妊娠34週で新型コロナウイルス感染症に罹患したため、その週は投与で

きず、合計8回のIVIG療法となった。妊娠期間中、胎児超音波検査で児の頭蓋内出血を示唆する所見はなく、妊娠39週5日に3,042gの女児を経膣分娩した。児のApgar値は8点(1分)、9点(5分)で、臍動脈血pHは7.301であった。児の血小板数は、 $75 \times 10^3/\mu\text{L}$ (出生直後)、 $60 \times 10^3/\mu\text{L}$ (日齢1)、 $95 \times 10^3/\mu\text{L}$ (日齢3)、 $244 \times 10^3/\mu\text{L}$ (日齢5)と日齢1までは低下傾向であったが、その後は上昇に転じた。日齢6に退院し、以後の経過に問題を認めなかった。IVIG療法に起因すると考えられる副作用(頭痛、倦怠感、発熱、肝機能障害、無菌性髄膜炎など)は母体にはみられず、新生児の診察においてもこれらを示唆する所見は得られなかった。

考察

NAITには確立された診断基準は存在しないものの、児の頭蓋内出血の有無にかかわらず、日齢7までに児の血小板数が $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満であるときにNAITを疑うべきであるとされる⁷⁾。さらに、児の血小板減少が一過性であること、母体の特発性血小板減少症など児の血小板減少を説明できる病態が存在しないこと、母体血中に児の血小板と反応しうるHPA抗体が存在することなどの所見を総合的に判断して診断される。頻度はおおむね1,000出生に1例程度と見積もられているが¹⁾、血小板数 $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ となる例は1,500出生に1例である⁸⁾。本症例では、第2子の血小板数は日齢1で $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ であったが、第3子は血小板の最低値が $60 \times 10^3/\mu\text{L}$ (日齢1)であり、かつ血小板数減少に伴う臨床症状を認めなかったことから、第2子よりも良好な経過であった。

HPAは血小板膜表面に局在し、現在までに37種類が報告されており、対立遺伝子が同定されているのは表1に示す8種類のHPAである。HPAの分布は人種によって大きな偏りがあり、欧米(白人)ではNAITの85%が抗HPA-1a抗体によって引き起こされるが¹⁾、日本人においてはほぼ100%がHPA-1a/aであることから、抗HPA-1a抗体によってNAITを発症する可能性は極めて低い。一方、本邦では、本症例でも検出されている抗HPA-4b抗体によるNAITが最も多いが、抗HPA-4b抗体は白人ではほとんど検出されないという特徴をもつ⁹⁾。Ohtoらは本邦の24,630人の妊婦のう

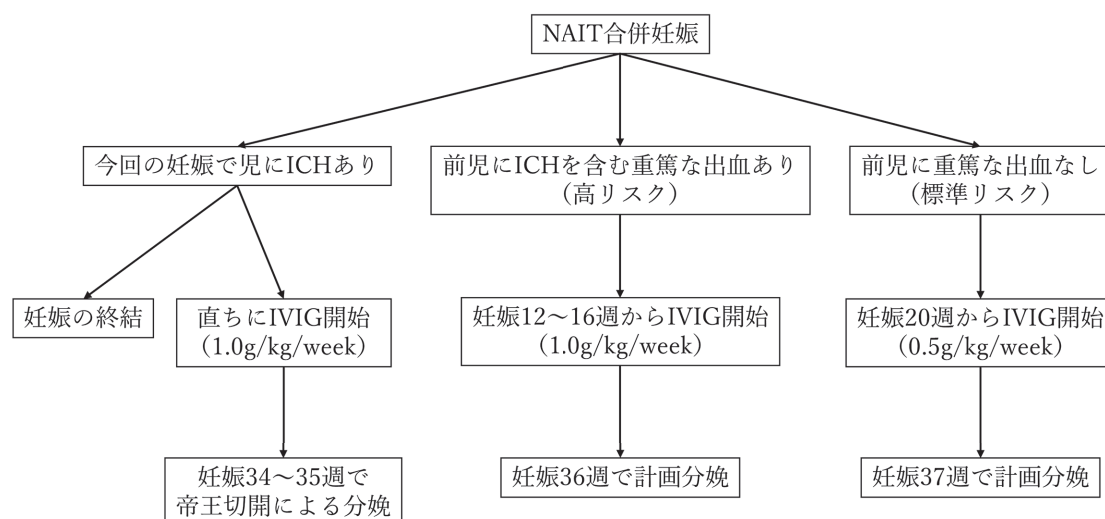


図1 IVIG療法の開始時期と用量

de Vos TW, et al : Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfus Apher Sci 2020 ; 59 (1) : 102704 の図を改変.

NAIT : neonatal alloimmune thrombocytopenia, ICH : intracranial hemorrhage, IVIG : intravenous immunoglobulin

ち、223人(0.91%)に抗HPA抗体が検出されたと報告している⁹⁾。産生された抗HPA抗体の種類とNAITの臨床像(血小板数低下の度合いやICHの有無など)との関連についてはこれまでのところ知見に乏しく、本邦において頻度の高い抗HPA-4b抗体によるNAIT症例の臨床経過の集積と解析が求められている。

同胞がNAITであった場合、次子のNAIT発症予測と予防が臨床上の重要な課題である。発症予測については、侵襲的検査ではあるものの、羊水検査を行って兄のHPAをタイピングし、それに反応しうる抗HPA抗体が母体血中に存在することを確認することで判断することができる。一方、NAITの発症を確実に検知し、予防することは容易ではない。かつては胎児貧血の検査および治療と同様に、超音波ガイド下での臍帯静脈からの胎児採血と胎児血小板輸血が行われたこともあったが¹⁰⁾、血小板は体内での寿命が短いことから、必要例においては頻回の臍帯穿刺、胎児輸血が必要となり、さらに胎児血小板減少が存在する場合の臍帯穿刺は危険が大きい。そのため、現在では母体へのIVIG療法が非侵襲的治療として広く行われている。IVIG療法の治療効果については、プラセボ対照試験で検証されたことはなく、エビデンスレベルが高いとはいえない。しかし、後方視的研究によれば、出生時の兄の血小板数は、IVIG療法によって有意に増加し($23 \times 10^3/\mu\text{L}$: IVIGなし vs. $83 \times 10^3/\mu\text{L}$: IVIGあり)、ICHの発生頻度にも差が認められた(9/66 : IVIGなし vs. 0/27 : IVIGあり)¹¹⁾。ほか、システマティックレビューではIVIG療法は、臍帯穿刺および胎児血小板輸血と同等の効果をもつことが示されている¹²⁾。一方、最近の研究では、前兄にICHを発症した高リスクNAIT症

例においては、IVIG療法によって次子のICH頻度が低下する(2/7 (29%) : IVIGなし vs. 5/90 (5.6%) : IVIGあり)が、前兄にICHを発症していない標準リスクNAIT症例においては、IVIG療法がICH発症頻度を低下させるか否かは不明(0/64 (0%) : IVIGなし vs. 2/313 (0.6%) : IVIGあり)であるとされている⁶⁾。しかし、NAITによるICHの発症頻度は低く、十分な症例数の集積がなければIVIG療法によるICH発症頻度の有意な低下を示すことは困難であり、さらにICH以外にも兄の健康を害する血小板減少とそれに関連する症状が存在するわけであるから、この結果のみをもって高リスクではないNAIT症例におけるIVIG療法を省略することは妥当ではないと思われる。実際、標準リスクである本症例では、第3子においてNAITの発症はあったものの、血小板数(最低値)は第2子を上回っていたことから、IVIG療法が一定の効果を発揮した可能性はある。

IVIG療法の開始時期、用量については、標準化されたレジメンは存在しないが、de Vosらの提唱する方法⁸⁾が合理的である。これは、図1に示す通り、前兄がNAITであり、かつ今回の妊娠においてすでにICHを発症しているケース、前兄にICHを含む深刻な出血を発症したケース(高リスク)、それらのないケース(標準リスク)にそれぞれ分類してIVIG療法の投与開始時期、用量を提案したものであり、我々はこの方法に準拠してIVIG療法を施行した。本症例は標準リスクとなり、妊娠20週からのIVIG療法が考慮されるが、当院に紹介された時点ですでに妊娠26週であり、また兄のHPAサブタイプを確認してから投与としたため、妊娠30週からのIVIG療法開始となった。しかし、

NAITによるICHの発症の半数以上は妊娠28週以前に同定されており、de Vosらが提唱するように、標準リスクであっても妊娠20週からのIVIG療法が望ましい可能性がある。前児がNAITであった症例はもちろんのこと、前児に原因不明の血小板減少エピソードがあった症例においても、次回妊娠時のIVIG療法の可能性を踏まえて、早期からの高次医療施設への連携が必須である。

NAITの発症が予想される症例においては、経膈分娩時の児のICH発症リスクを危惧して、選択的帝王切開術が推奨され、実際に施行されることが多かったが^{2) 6)}、その方針を支持する質の高いエビデンスは存在していない^{5) 8)}。経膈分娩によって明らかに新生児のICHが増加することを示した研究は存在せず、むしろ、経膈分娩がICH発症に関連しないことが示されている¹³⁾。したがって、NAIT症例においては、通常は経産婦が多いことから、器械分娩を避けて経膈分娩を行うことも選択肢として提示されるべきである^{5) 8) 14)}。本症例ではご本人と家族に経膈分娩と帝王切開術のそれぞれを提示したうえで、NAIT発症リスクが標準リスクであること、またこれまでに2回の経膈分娩歴があって、スムーズな分娩進行が期待されること、IVIG療法を行っていたことを勘案し、経膈分娩方針を決定した。なお、我々が準拠した方針(図1)では、妊娠37週で計画分娩を行うことが原則となっていたが、本症例では妊娠37～38週時点での子宮頸管熟化が得られていなかったことから、子宮頸管の熟化進行とそれにとまなうスムーズな分娩誘発の成功率向上を期待して、慎重に妊娠39週まで待機し、入院のうえで器械的子宮頸管熟化処置、オキシトシン投与を行って分娩とした。NAITの研究の大部分は欧米でなされているが、その原因抗体はほぼ、抗HPA-1a抗体である。一方、本邦においては抗HPA-1a抗体によるNAITは存在せず、抗HLA抗体を除けば、本症例でもみられた抗HPA-4b抗体によるNAITが大部分であることから、欧米で一般的に行われるNAIT症例に適した管理方針および分娩様式をそのまま本邦におけるNAIT症例に適用することの妥当性については、今後、本邦での症例の蓄積による検討が不可欠である。

結語

同胞に新生児期血小板減少症があれば、NAITの可能性を考える必要がある。また、同胞にNAITが疑われた際には、羊水検査でHPAタイピングを行い、NAIT発症リスクを評価した上でIVIG療法を行うことで、児の良好な周産期予後が得られる可能性がある。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

著者役割

山形知央, 小松摩耶, 千草義継: 論文に関する研究の構想, 計画作成に関与。データの収集, 分析と解釈に関与。論文の執筆に関与, 論文の重要な修正に関与。川村洋介, 松坂直, 山口綾香: データの収集, 分析と解釈に関与。

高倉賢人, 上田優輔, 最上晴太, 万代昌紀: 論文の執筆に関与, 論文の重要な修正に関与。

文 献

- 1) Stam W, Wachholz GE, de Pereda JM, et al : Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Current pathophysiological insights and perspectives for future diagnostics and treatment. *Blood Rev* 2023 ; 59 : 101038
- 2) Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL : New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2021 ; 225 (2) : 120-7
- 3) Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al : Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (1) : 22-6
- 4) Lakkaraja M, Berkowitz RL, Vinograd CA, et al : Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2016 ; 215 (4) : 471.e1-9
- 5) Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, et al : Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019;185 (3) : 549-62
- 6) Ernstsens SL, Ahlen MT, Johansen T, et al : Antenatal intravenous immunoglobulins in pregnancies at risk of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: comparison of neonatal outcome in treated and nontreated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2022 ; 227 (3) : 506.e1-e12
- 7) Petermann R, Bakchoul T, Curtis BR, et al : Investigations for fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 ; 16 (12) : 2526-9
- 8) de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, et al : Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci* 2020 ; 59 (1) : 102704
- 9) Ohto H, Miura S, Ariga H, et al : The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. *Transfus Med* 2004 ; 14 (6) : 399-408
- 10) Daffos F, Forestier F, Muller JY, et al : Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1984 ; 2 (8403) : 632
- 11) Bertrand G, Drame M, Martageix C, et al : Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2011 ; 117 (11) : 3209-13
- 12) Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E : Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence

- based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol* 2017 ; 10 (8) : 729-37
- 13) van den Akker E, Oepkes D, Brand A, et al. : Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG* 2006 ; 113 (7) : 781-3
- 14) Regan F, Lees CC, Jones B, et al. : Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) : Scientific Impact Paper No.61. *BJOG* 2019 ; 126 (10) : e173-e185

A case of maternal immunoglobulin therapy to prevent the development of neonatal alloimmune thrombocytopenia

Tomo Yamagata^{1) 2)}, Maya Komatsu¹⁾, Yoshitsugu Chigusa¹⁾, Yosuke Kawamura^{1) 3)}, Sunao Matsuzaka¹⁾, Ayaka Yamaguchi¹⁾, Masahito Takakura¹⁾, Yusuke Ueda¹⁾, Haruta Mogami¹⁾, Masaki Mandai¹⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University Hospital¹⁾,

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyooka Hospital²⁾,

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga General Hospital³⁾

Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) is a rare but severe pregnancy-associated disease caused by human platelet antigen (HPA) incompatibility between the mother and fetus. The principal complication of NAIT is intracranial hemorrhage (ICH), which poses a substantial risk of perinatal mortality. Although the platelet counts of neonate tends to be lower during subsequent pregnancies following its manifestation during pregnancy with an older sibling, effective preventive perinatal management has not been established. In this report, we present the case of a 38-year-old woman, gravida 4 para 2. Her second child exhibited systemic petechial hemorrhage immediately after birth, accompanied by a platelet count of $30 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Anti-HPA-4b antibodies were detected in the mother, and NAIT was suspected. During the subsequent conception with her third child, amniotic fluid analysis revealed the presence of HPA-4a/b in the fetus. Since there was concern that the baby might develop severe NAIT, intravenous immunoglobulin was administered every week starting at 30 weeks gestation, and the patient delivered the baby vaginally at 39 weeks gestation. The infant's platelet count was $60 \times 10^3 / \mu\text{L}$, exhibiting spontaneous recovery with an absence of significant complications. When NAIT is suspected during pregnancy with an older sibling, HPA typing via amniocentesis and intravenous immunoglobulin therapy could emerge as promising strategies for enhancing the perinatal prognosis in subsequent pregnancies.
