

胎児輸血実施マニュアル

2017年〇月

一般社団法人

日本周産期・新生児医学会編

目 次

I. はじめに.....	2
II. 要約と解説	
1. 胎児輸血の適応.....	3
2. 胎児貧血の推測法と診断.....	5
3. 麻酔.....	7
4. 手技.....	10
5. 準備血液.....	11
6. 輸血量.....	13
7. 再輸血.....	15
8. 合併症	17
9. 治療成績	18
10. 母体のフォローアップ	21
11. 新生児のフォローアップ	22
12. 実施体制	24
III. 胎児輸血実施マニュアル作成ワーキンググループ委員	25
IV. 協力学会一覧	26

I. はじめに

胎児輸血は最初に行われた胎児治療であり、1963年にLileyによって母児間血液型不適合による胎児水腫に対してX線透視下に胎児腹腔内輸血が行われた¹⁾。1977年には超音波ガイド下での胎児腹腔内輸血が報告され²⁾、1982年には超音波ガイド下での胎児血管内輸血（臍帯静脈内輸血）が報告された³⁾。胎児輸血は母児間血液型不適合などによる胎児貧血に対する胎児治療法として行われるようになった。

国内における胎児輸血施行については、胎児腹腔内輸血は1965年に金岡ら⁴⁾が、胎児血管内輸血は1989年に谷川原ら⁵⁾が初めて報告した。日本産科婦人科学会周産期委員会の調査では1988～1992年の5年間に18件の胎児輸血が施行されていた⁶⁾。厚生労働科学研究左合班（H23-臨研推一般-004）の分担研究「胎児輸血の実態と成績に関する研究」では、2010～2014年の5年間で64症例に対して97回の胎児輸血が行われていた⁷⁾。

胎児輸血は日本の周産期医療において30年以上も前から胎児治療法の1つとして行われているが、保険収載されていない。そこで胎児輸血実施マニュアルを作成して治療法の標準化を図りたい。

【文献】

- 1) Liley AW: Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. Br Med J 1963; 2:1107-9.
- 2) Cooperberg PL, Carpenter CW: Ultrasound as an aid in intrauterine transfusion. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:239-41.
- 3) Bang J, Bock JE, Trolle D: Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. Br Med J 1982; 284:373-4.
- 4) 金岡毅, 岡田悦子: 羊水分析と子宮内胎児輸血. 日産婦誌 1966; 18:1013-5.
- 5) 谷川原真吾, 岡村州博, 渡辺孝紀, 他: 超音波ガイド下胎児臍帯内輸血により生児を得たRh不適合妊娠の一例. 日産婦誌 1989; 41:621-4
- 6) 周産期委員会報告: わが国における胎児治療の実態調査報告. 委員長: 武田佳彦. 日産婦誌 1995; 47:603-6.
- 7) 室月淳, 左合治彦: 胎児輸血の実態と成績に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)平成26年度総括・分担研究報告書「胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究」(H23-臨研推一般-004) 研究代表者: 左合治彦 2015

胎児輸血実施マニュアル作成ワーキンググループ
委員長 左合 治彦

1. 胎児輸血の適応

【要約】

胎児輸血（赤血球輸血）は、以下の適応と要約（条件）を満たすものに対して施行する。

1. 胎児輸血の適応は胎児重症貧血である。
2. 胎児輸血は以下の要約を満たすものに施行する。
 - 1) 妊娠 18～35 週
 - 2) 胎児輸血により（赤血球輸血により胎児貧血を改善させることで）、胎児・新生児予後の改善が期待できる
 - 3) 母児感染を引き起こす重症感染症（HIV など）がない
 - 4) 未破水である
 - 5) 陣痛が発来していない（規則的な子宮収縮がない）
 - 6) 子宮内感染がない
 - 7) 母体が胎児輸血に耐えられる（重篤な母体合併症がない）

【解説】

1. 胎児輸血（以下、胎児輸血とは赤血球輸血を示す）の適応は、胎児重症貧血である。胎児重症貧血の確立された定義は存在しないが、胎児ヘモグロビン（Hb）が 7g/dL 未満や、胎児ヘマトクリット（Ht）が妊娠 18～26 週では 25%未満、26 週以降では 30%未満などの基準が存在する^{1~3)}。胎児重症貧血をきたす疾患としてはさまざまなものが知られているが、以下の疾患による胎児貧血に対しては、胎児輸血の治療効果が期待できる。

- 1) 母児間血液型不適合による胎児貧血
- 2) パルボウイルス B19 感染症
- 3) 胎児母体間輸血症候群
- 4) α サラセミア

以下の疾患における胎児輸血の効果に関するエビデンスは定まったものがない。研究的な治療として行われることがあるが効果は現時点では不明である。

- 1) 一絨毛膜双胎一児死亡後の胎児貧血
 - 2) 一絨毛膜双胎における双胎貧血多血症 (twin anemia polycythemia sequence; TAPS)
 - 3) サイトメガロウイルスなどの感染症による胎児貧血
 - 4) 胎児腫瘍（仙尾部奇形腫など）による胎児貧血
2. 胎児輸血を施行する場合は、母児ともに胎児輸血を行える要約が整っているかどうかを評価して、安全に行う必要がある。

妊娠 18 週未満では、臍帯静脈および胎児肝内臍静脈のいずれも細いために技術的に困難である。妊娠 35 週を超えた場合は、胎児治療よりも分娩後の新生児に対する直接治

療を検討する⁴⁾。

HIVなどの重篤な母体感染症に関しては、胎児輸血により母児感染を惹起する可能性が高いため、胎児に対する有効な感染防御の方法がない時点では、胎児輸血は行わない(禁忌である)。

HBVやHCVに関しては、胎児輸血によるメリット(治療効果)と、デメリット(母児感染)に関する情報を十分に患者および家族に提供し、治療の可否を個別に検討する必要がある。破水している場合および陣痛が発来(規則的な子宮収縮が存在)している場合は、胎児治療を行わず娩出後の治療を考慮する。

子宮内感染が疑われる場合は、胎児への感染リスクを増加させる可能性があるため胎児輸血は行わない。

母体に重篤な合併症がある場合は、胎児輸血の得失を勘案し治療の可否を決定する。

【文献】

- 1) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342:9-14
- 2) Moise KJ, Jr.: Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112:164-76
- 3) Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al.: Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. Lancet 1988;:1073-5
- 4) Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al.: Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92:91-6

2. 胎児貧血の推測法と診断

【要約】

1. 胎児貧血を疑う症状としては、胎動減少、超音波所見（胎児皮下浮腫、胎児胸腹水など）、胎児心拍数陣痛図異常（胎児頻脈、胎児心拍数基線細変動の減少・消失、サイナソイダルパターンなど）などがある。
2. 胎児貧血は非侵襲的な方法[胎児の中大脳動脈最高血流速度（middle cerebral artery peak systolic velocity；MCA-PSV）]により推測し、胎児貧血を強く疑うものに対しては胎児採血により胎児貧血の有無を診断する。
3. MCA-PSV は、以下の注意点到留意し計測する。
 - 1) 胎動や胎児呼吸様運動のないときに計測する
 - 2) 胎児中大脳動脈のできるだけ起始部に近いところ（内頸動脈に近い部位）の血流速度を計測する
 - 3) Doppler ビームと血管（胎児中大脳動脈）の入射角はできるだけ 0° に近づけて計測する
 - 4) 週数ごとの中央値の 1.5 倍を超えたもの[>1.5 multiple of median (MOM)]に対して胎児貧血を疑う
 - 5) 数回の計測値により胎児貧血を推測する

【解説】

1. 胎児が貧血となった場合の症状としては胎動減少などがある。また、貧血の状態が悪化した場合などは胎児心不全を引き起こし、胎児皮下浮腫、胎児腹水、胎児胸水などの症状が出現する。胎児心拍数陣痛図では胎児貧血の非特異的所見として、胎児頻脈、胎児心拍数基線細変動の減少および消失、サイナソイダルパターンなどが知られている。
2. 胎児貧血の直接診断は胎児採血により血算を行うが、侵襲的な検査はできるだけ避けるために、非侵襲的な方法により胎児貧血を推測し、疑わしいものに対して胎児採血を行う。
3. 胎児貧血を推測する方法としては、MCA-PSV の計測が用いられている¹⁾。母児間血液型不適合以外の原因による胎児貧血（パルボウイルス B19 感染症、胎児母体間輸血症候群など）にも適用可能な検査法である^{2~6)}。胎児が中等度以上の貧血をきたしている場合、心拍出量の増加や血液粘度の低下により MCA-PSV の上昇をきたすと考えられている。

胎児血流は胎動や胎児呼吸様運動で容易に変動するため、胎児の安静時に計測することが肝要である。また、母体の子宮収縮もないときがよい。

胎児血流速度は末梢にいくほど遅くなり、また血管の狭窄があると速度は上昇する。そ

のため、常に一定の部位での計測が大切である。MCA-PSV は、胎児中大脳動脈のできるだけ起始部（内頸動脈から分岐した直後）で計測する。

Doppler ビームと血管の入射角が大きいほど、最高血流速度の計測誤差は増加する。理想的には Doppler ビームと血管の入射角は 0° が望ましい。 20° 未満であれば測定誤差は少ない。胎児の位置などにより Doppler ビームと血管の入射角が大きくなる場合は、改めて計測するか、角度補正を用いた値を参考値として用いる。

MCA-PSV の値が、週数ごとの中央値の 1.5 倍 (1.5 MOM) を超えた場合に胎児貧血を疑う。リファレンスは Mari らによる基準値を用いる¹⁾。

必ず複数回の計測を行い、貧血を推測する。

MCA-PSV 計測は胎児貧血の直接的な検査法ではないため、診断精度に限界がある。カットオフ値を 1.5MOM とした場合の感度は 100% であるが、偽陽性率は 12% であり、特に偽陽性は妊娠 35 週を超えると増加することが知られている¹⁾。また胎児貧血がなくとも、胎児発育不全 (fetal growth restriction ; FGR) において、MCA-PSV が上昇することが知られている⁷⁾。

【文献】

- 1) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342:9-14
- 2) Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, et al.: Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:232-236
- 3) Leung WC, Oepkes D, Seaward G, et al.: Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:56-9
- 4) Senat MV, Loizeau S, Couderc S, et al.: The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monozygotic twin. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1320-4
- 5) Sueters M, Arabin B, Oepkes D: Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:186-9
- 6) van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, et al.: Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:341-5

- 7) Mari G, Hanif F, Kruger M, et al. : Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:310-6

3. 麻酔

【要約】

1. 穿刺時の母体への麻酔は、一般には腹壁への局所麻酔のみで施行可能であるが、腰椎麻酔や硬膜外麻酔が併用されることがある。
2. 胎動が活発で、胎児の鎮静や胎動抑制が必要なときは、胎児への麻酔としてベクロニウムを胎児に直接筋注することがある。またレミフェンタニルの経母体投与によっても胎児の鎮静化が得られることが多い。

【解説】

1. 母体の全身麻酔は通常は必要としない。一般には母体腹壁への局所麻酔のみで可能であるが、母体の不安が特に強い場合は、ミダゾラム（1～2mg）やフェンタニル（25～50mg）の静脈内投与を行うことがある。麻酔科医の監視下であればレミフェンタニル（0.1μg/kg/分）も使用可能である。なお事前の十分なカウンセリングによって不安を軽減できることが多い。手技が難しい場合や、緊急帝王切開が想定される時は、腰椎麻酔や硬膜外麻酔が併用されることがある。
2. 胎児の動きによって輸血困難になり合併症が発生することがある。胎児の鎮静および胎動抑制により、合併症の頻度が低下し安全に輸血を行うことができる。長時間作用型の筋弛緩剤であるパンクロニウム（0.1mg/kg of estimated fetal body weight; EFBW）の胎児への直接筋注は使用経験が多く、文献的にもその安全性が証明されている¹⁾。現在ではベクロニウム（0.1mg/kg of EFBW）²⁾が用いられることが一般的で、それに鎮痛剤としてのフェンタニル（10～20μg/kg of EFBW）を加えることがある。これらの薬剤は胎児の循環動態への影響も少ない。レミフェンタニルを経母体的に点滴静注（0.1μg/kg/分）することで胎児への鎮静効果を期待することができる³⁾。

【脚注】

ベクロニウム、レミフェンタニル、フェンタニル、パンクロニウムの正式一般名は、それぞれベクロニウム臭化物、レミフェンタニル塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、パンクロニウム臭化物である。なおパンクロニウムは国内では2012年で販売中止となっている。

【文献】

- 1) Leveque C, Murat I, Toubas F, et al.: Fetal neuromuscular blockade with vecuronium bromide: studies during intravascular intrauterine transfusion in isoimmunized pregnancies. *Anesthesiology* 1992;76:642-4
- 2) Mouw RJ, Klumper F, Hermans J, et al.: Effect of atracurium or pancuronium on the anemic fetus during and directly after intravascular intrauterine transfusion. *A*

double blind randomized study . Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:763-7

- 3) 入駒慎吾, 大島正行, 角倉弘行 : 胎盤吻合血管レーザー凝固術における胎児不動化のためのレミフェンタニルの至適投与量の検討. 日周産期・新生児会誌 2010 ; 46 : 26

4. 手技

【要約】

1. 穿刺針としては通常 20～25G の PTC 針が用いられる。
2. 胎児輸血は大きく血管内輸血と腹腔内輸血に分けられ、血管内輸血のための穿刺部位として臍帯の胎盤付着部と臍帯フリーループの 2 か所がある。
3. 穿刺方法としては超音波ガイド下でニードルガイドを用いる場合と、フリーハンドで行う場合の二通りの方法があるが、前者のほうがやや安全で確実とされている。

【解説】

1. 穿刺針に PEIT 針を使う施設もあるが、ほとんどは PTC 針が用いられ、経皮的臍帯血採取 (percutaneous umbilical blood sampling; PUBS) のみのときは、23G が最も一般的である。23G より太い針は穿刺も輸血も容易であるが、胎児に対する侵襲度が高い。25G 針は細いため侵襲度は低くなるが、針がたわむために穿刺が難しくなる。
2. 臍帯静脈径は最低でも 3～4mm ないと超音波ガイド下での穿刺が難しい。腹腔内輸血は臍帯穿刺が困難な症例で選択され、妊娠 15～16 週以降で可能である。臍帯フリーループの穿刺では、輸血など長時間の血管内での針先の固定に難渋することがある。逆に胎盤付着部は臍帯が固定されていて穿刺しやすく針先の固定も容易だが、ときに絨毛間腔と誤ることがある。腹腔内は穿刺が容易であるが、胎児血の直接評価ができず、また胎児水腫で腹水がある場合は赤血球の吸収が妨げられるとされる。それ以外に胎児輸血を行う部位として、文献的には肝内臍静脈、心腔内などが報告されている。肝内臍静脈穿刺は日本では一般的ではないが、海外ではしばしば選択されることがある¹⁾。心腔穿刺はリスクが高いため、現在ではあまり推奨されない。
3. 超音波ガイド下にニードルガイドを用いて穿刺する方法とフリーハンドで穿刺する方法があり、両者にそれほど大きな違いはないが、前者のほうがやや簡単で安定して穿刺でき、また合併症もやや少ないと報告されている²⁾。

【文献】

- 1) Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, et al: Complications of intrauterine intravascular blood transfusions: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016 Oct 5. doi: 10.1002/uog.17319
- 2) Weiner CP, Okamura K: Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:169-75

5. 準備血液

【要約】

1. 使用する血液製剤の種類は以下のものとする。
献血由来を原則とし、母体の血液は推奨しない。赤血球液を用いる。白血球除去済み（日赤製剤はすべて実施済み）、放射線照射済み、サイトメガロウイルス陰性の製剤を用いる。採血後7日以内の製剤が望ましい。
2. 製剤の血液型は以下のものとする。
O型 RhD 陰性を原則とする。母が RhD 陰性の場合には必ず RhD 陰性を用いる。母体血漿との間接抗グロブリン試験による交差適合試験で適合のものを使用する。

【解説】

1. 製剤のヘマトクリット（Ht）については、海外のガイドラインでは70～85%が推奨されているが、粘稠で注入しにくいことや、急激すぎる貧血の補正を避けるため、赤血球液のまま使用する。赤血球液のHtは60～65%である。
母体血液の胎児輸血への使用については、海外の観察研究で、献血由来の赤血球を胎児輸血に用いた場合、母体の約25%が新たな不規則抗体を獲得したとの報告がある^{1,2)}。母体血を用いれば、母体の新規の不規則抗体獲得は回避できるが、感染症スクリーニング、血球の洗浄（抗体の除去）、放射線照射、白血球除去を行う必要がある³⁾。また副作用発生時の遡及調査を可能とするために、輸血に使用した血液を血清と血球に分離した後、少なくとも20年間医療機関で凍結保存する必要がある。以上より母体血の使用は推奨しない。
緊急時の対応としては、本邦では保存前白血球除去が実施されているため、サイトメガロウイルス陰性製剤の入手が困難な場合、サイトメガロウイルス陽性血も可である。
2. 胎児輸血に用いる赤血球液はO型 RhD 陰性であることを原則とするが、児の血液型が判明した場合、母とABO不適合でなければ、児とABO同型の血液を用いてもよい。ただし、胎児の血液型判定はオモテ検査のみで行われ、ABO血液型抗原の発現も弱いことに留意する。また、RhD不適合以外で、特に緊急性が高く、RhD陰性製剤の入手を待てない場合、O型 RhD 陽性の使用も考慮する。

【脚注】

赤血球液の正式一般名は、赤血球液 赤血球液-LR「日赤」である。

【文献】

- 1) Viëtor HE, Kanhai HH, Brand A : Induction of additional red cell alloantibodies after intrauterine transfusions. Transfusion 1994 ; 34:970-4

- 2) Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, et al. : High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:143. e1-6
- 3) Kenneth JM : Intrauterine fetal transfusion of red cells. Up To Date 2016

6. 輸血量

【要約】

1. 輸血量の決定においては、輸血部位・妊娠週数・推定胎児体重(estimated fetal body weight; EFBW)・胎児水腫の有無・輸血前ヘマトクリット (Ht)・目標 Ht・輸血製剤の Ht が考慮される。臍帯静脈へ輸血を行う場合、本邦では以下の輸血量決定式が頻用される。

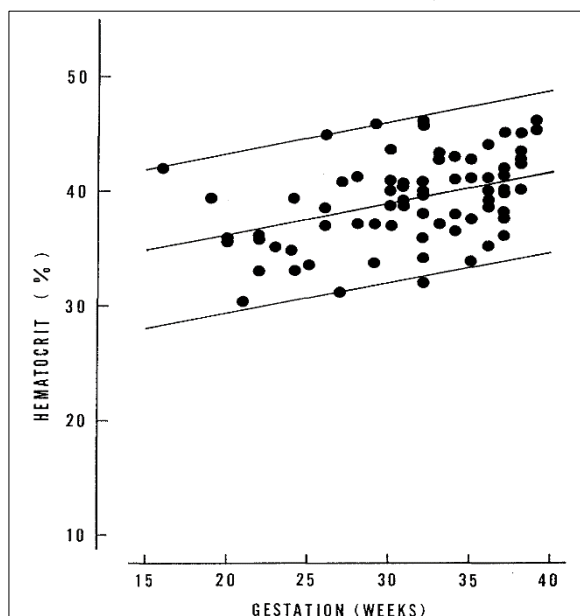
$$\text{輸血量} = (\text{目標 Ht} - \text{輸血前 Ht}) \times \text{EFBW (kg)} \times 150 / \text{輸血製剤の Ht}$$

2. 臍帯静脈への輸血速度は 1~3mL/分を目安とする。

【解説】

1. 胎児輸血の有効性と安全性を担保するためには、輸血量が適切であることが重要である。胎児輸血を行うと胎児の循環血液の容量の増加と粘度の上昇により前負荷と後負荷が上昇する¹⁾。不十分な輸血では貧血の改善を見込めない一方で、過剰な輸血は心負荷による胎児死亡と関連したとの報告や²⁾ 過度な粘度の上昇による孔脳症や神経学的異常の発生と関連したとの報告がある^{3, 4)}。こうした知見に基づき、目標 Ht は生理的な Ht^{5, 6)} を勘案して 25~35%程度とし、かつ輸血前 Ht の 4 倍を超えないように設定する。特に妊娠 24 週未満の場合は循環負荷が大きくなりすぎないように初回輸血の目標 Ht は低め (25%以下) に設定し、2 回目以降に少しずつ目標 Ht を高くすることが提唱されている⁷⁾。また胎児水腫を伴う症例でも目標 Ht を低めに設定する。

図 正常胎児 (72 例) の臍帯静脈血 Ht の 95%信頼区間



(文献 6 参照)

臍帯静脈へ輸血を行う場合の輸血量の決定には、さまざまな方法が提唱されている^{8~11)}が、本邦では要約に示した Kaufman らの式⁹⁾が頻用されている。EFBW と目標 Ht だけを用いたより簡潔な輸血量の決定法が提唱されている⁸⁾が、輸血製剤の Ht が 75% という前提であり、本邦の実情には合わない。また腹腔内への輸血の場合には「輸血量 = (週数 - 20) × 10 (mL)」が頻用されている¹²⁾。

- 2) 臍帯静脈への輸血速度は胎児徐脈が生じないことを確認しながら、1~3mL/分の間で調節する。妊娠週数の早い症例では輸血速度は遅めに設定する。

【文献】

- 1) Moise KJ, Jr., Mari G, Fisher DJ, et al. :Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 1990;163:776-84
- 2) Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, et al. :The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. Obstet Gynecol 1992;79:390-3
- 3) Drew JH, Guaran RL, Cichello M, et al. :Neonatal whole blood hyperviscosity: the important factor influencing later neurologic function is the viscosity and not the polycythemia. Clin Hemorheol Microcirc 1997;17:67-72
- 4) Dildy GA, 3rd, Smith LG, Jr., Moise KJ, Jr., et al. :Porencephalic cyst: a complication of fetal intravascular transfusion. Am J Obstet Gynecol 1991;165:76-8
- 5) Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. :Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. Lancet 1988;14:1073-5
- 6) 室月淳 : 超音波ガイド下胎児採血による胎児の血液学的所見. 日産婦誌 1992 ; 44 : 638-42
- 7) Mari G, Norton ME, Stone J, et al. :Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 2015;212:697-710
- 8) Giannina G, Moise KJ, Jr., Dorman K :A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. Fetal Diagn Ther. 1998;13:94-7
- 9) Kaufman GE, Paidas MJ :Rhesus sensitization and alloimmune thrombocytopenia. Semin Perinatol 1994;18:333-49
- 10) Mandelbrot L, Daffos F, Forestier F, et al. :Assessment of fetal blood volume for computer-assisted management of in utero transfusion. Fetal Ther 1988;3:60-6
- 11) Plecas DV, Chitkara U, Berkowitz GS, et al. :Intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis: how much to transfuse? Obstet Gynecol 1990;75:965-9
- 12) Bowman JM :The management of Rh-Isoimmunization. Obstet Gynecol 1978;52:1-16

7. 再輸血

【要約】

1. 胎児輸血後は、胎児水腫の所見や血流 Doppler の所見の変化を観察し、再輸血や娩出の要否を確認する。
2. 胎児輸血後は、胎児貧血の指標として中大脳動脈最高血流速度 (middle cerebral artery peak systolic velocity ; MCA-PSV) の信頼性が低下する。MCA-PSV のより低いカットオフ値や推定ヘモグロビン (Hb) 値などを参考に再輸血や娩出の要否を判断する。

【解説】

1. 胎児輸血後の胎児死亡は妊娠期間の広い時期に分布する¹⁾ものの、輸血後 24～72 時間以内に多く認められるとの報告があり²⁾、胎児の状態の改善と安定を確認して徐々に観察の間隔を大きくしていく。

胎児貧血の原因となった病態が解消されない限り、胎児輸血後に貧血が再度重症化する可能性がある。たとえばパルボウイルス B19 感染による胎児貧血の場合は、通常 1 回の胎児輸血ですむことが多いのに対して、母児間血液型不適合による胎児貧血の場合は複数回の胎児輸血を要することが多い。妊娠 35 週を超えて重症の胎児貧血が再燃した場合は娩出を選択し、新生児治療への移行を目指す。

2. 胎児の赤血球は成人の赤血球と容積、可塑性、酸素運搬能などの点で異なるため、胎児循環血液を占める輸血製剤の割合が高まるにつれて、MCA-PSV は胎児貧血の指標としての信頼性が低下する^{3,4)}。胎児輸血を 1 回行った後では中等度以上の胎児貧血に対する MCA-PSV のカットオフ値を 1.32MOM とすることが提唱されており⁵⁾、胎児輸血を 2 回以上行った後では、MCA-PSV を再輸血の指標とすべきでない、と結論づけた研究がある³⁾。血液型不適合妊娠での胎児 Hb の低下は 1 回目の輸血後で 1 日あたり 0.4g/dL、2 回目で 0.3g/dL、3 回目で 0.2g/dL と推定される⁶⁾ため、これをもとに再輸血のタイミングを判断する方法もある。またあらかじめ初回輸血の 10 日後、その 2 週間後、さらにその 3 週間後に胎児輸血を予定するプロトコルも提唱されている⁷⁾。再輸血の要否の判断が困難な場合は胎児採血を行って胎児 Hb 値や Ht 値を確認することを考慮する。

【文献】

- 1) Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, et al. :Complications of intrauterine intravascular blood transfusions: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*;2016;5. doi10.1002/uog17319
- 2) Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, et al. :The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol*

1992 ; 79 : 390-3

- 3) Moise KJ, Jr. :The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:161 e1-4
- 4) Schumacher B, Moise KJ, Jr. :Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 1996 ; 88 : 137-50
- 5) Detti L, Oz U, Guney I, et al. :Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1048-51
- 6) Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, et al. :Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1550-6
- 7) Moise KJ :Intrauterine fetal transfusion of red cells - UpToDate.
(<https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-fetal-transfusion-of-red-cells>) (取得日 2016. 10. 31)

8. 合併症

【要約】

1. 胎児輸血施行中の合併症としては一過性の胎児徐脈が最も多い。また臍帯や腹腔などの穿刺部位からの出血のリスクがある。
2. 胎児輸血施行後の合併症には胎児死亡、前期破水、感染、早産などがあり、妊娠 20 週以前の施行例や胎児水腫例で発生率が高い。
3. 胎児輸血施行により、母体に新たな不規則抗体の獲得、抗体価上昇の可能性がある。

【解説】

1. 合併症としては一過性の胎児徐脈が最も多いが、通常は改善する^{1,2)}。手技に関連した合併症の発生率は 3%で、臍帯合併症（出血、血腫、臍帯動脈攣縮）、感染、前期破水などがある^{3~5)}。合併症は輸血前の胎児の状態に関連して生じる場合と手技に関連して生じる場合とがある³⁾。
2. 2001~2014 年に母児間血液型不適合による胎児貧血に対して施行した 937 回の胎児輸血（胎児数 334 例）の合併症の報告⁶⁾では、1 回の手技あたりの合併症の発生率は 1.2%（胎児あたり 3.3%）であり、胎児死亡は 0.6%（同 1.8%）、緊急帝王切開は 0.4%（同 1.2%）、感染は 0.1%（同 0.3%）、前期破水は 0.1%（同 0.3%）であった。合併症や胎児死亡は 20 週以前の施行例や胎児水腫例で多く、胎児死亡率は 20 週以前の施行例で 6%、胎児水腫例で 3%であった⁷⁾。77 回の腹腔内輸血（35 例）の報告⁸⁾では、5 例の胎児の合併症（腸管内輸血 2 例、後腹膜腔の輸血 2 例、腹壁血腫 1 例）があった。
3. 胎児に輸血された血液の一部は母体にも移行することがあり、新たな不規則抗体の獲得や、抗体価上昇の可能性がある⁹⁾。

【文献】

- 1) Lowe TW, Leveno KJ, Quirk JG Jr, et al.: Sinusoidal fetal heart rate pattern after intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 21S-25S
- 2) Mueller-Heubach E, Caritis SN, Edelstone DI: Sinusoidal fetal heart rate pattern following intrauterine fetal transfusion. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 43S-46s
- 3) Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 171-7
- 4) Lindenburg IT, Van Kamp IL, Oepkes D : Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 263-71
- 5) Kenneth JM Jr: Direct fetal transfusion. *Glowm* 2011
- 6) Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, et al. Complications of intrauterine

intravascular blood transfusions: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; doi: 10.1002/uog.17319. [Epub ahead of print]

- 7) Kenneth JM Jr :Intrauterine fetal transfusion of red cells. Up To Date 2016.
- 8) Watts DH, Luthy DA, Benedetti TJ, et al. :Intraperitoneal fetal transfusion under direct ultrasound guidance. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 84-8
- 9) Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, et al. : High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 143.e1-6

9. 治療成績

【要約】

1. 胎児輸血後の生存率は約 90%である。胎児水腫を伴う場合や、妊娠 20 週以前の施行例は生存率が低下する。
2. 胎児輸血後には、90%以上で正常な神経発達を示す。胎児水腫を伴うと正常発達を示す率が低下する。

【解説】

1. 母児間血液型不適合による胎児貧血に対する胎児輸血の報告をまとめると、胎児水腫例の生存率は 74~83%であり、非胎児水腫例の生存率は 95%前後であった^{1,2)}。早い妊娠週数での胎児輸血における高い胎児死亡率は、胎児輸血が技術的に難しく侵襲的であるのと同時に、未熟な胎児は重症貧血や胎児輸血に伴う血行動態の変化に適応できないためであると考えられる^{3~5)}。妊娠 20 週以下の胎児輸血の周産期死亡率は 24% (7/29)、妊娠 20 週以降の胎児輸血では 8% (35/462)であった²⁾。
ただし胎児輸血後の治療成績は、対象疾患や重症度、施設の経験によって異なる。
2. 母児間血液型不適合による胎児貧血に対して胎児輸血を施行された 291 人の中央値 8.2 歳 (2~17 歳) の神経学的予後を調査した報告⁶⁾では、脳性麻痺を 2.1% (6 例)、重症神経発達遅滞を 3.1% (9 例) に認めた。重症の胎児水腫は神経発達障害に関連していた。
82 の研究をレビューした 2001 年の報告では、パルボウイルス B19 感染に対して胎児輸血を施行した症例の 82% (188/230) が生存し、胎児輸血を施行せずに保存的に管理した症例の 55% (239/435) が生存した⁷⁾。

【文献】

- 1) Schumacher B, Moise KJ Jr: Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137-50
- 2) Lindenburg IT, van Kamp IL, van Zwet EW, et al. :Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013; 120: 847-52
- 3) Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. :Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:171-7
- 4) Poissonnier MH, Picone O, Brossard Y, et al. :Intravenous fetal exchange transfusion before 22 weeks of gestation in early and severe red-cell fetomaternal alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:467-71

- 5) Yinon Y, Visser J, Kelly EN, et al.: Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 601-6
- 6) Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 141.e1-e8
- 7) Von Kaisenberg, CS, Jonat W. :Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 280-8

10. 母体のフォローアップ

【要約】

1. 胎児輸血を行う症例では、母体の不規則抗体検査を行う。複数回の胎児輸血を行う際には、それぞれの施行前に不規則抗体検査を行う。最終の胎児輸血から3か月の時点でも母体の不規則抗体検査を行う。
2. 胎児輸血を行う症例では母体の感染症検査を行う。「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に従い、下記の検査を行う。

輸血前：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV コア抗原、HCV 抗体、HIV 抗体

輸血後（おおむね3か月後）：HBV-DNA、HCV コア抗原、HIV 抗体

【解説】

1. 胎児輸血を行うと、胎児に輸血された血液の一部は母体にも移行することがあり、新たな不規則抗体の獲得や、抗体価上昇の可能性がある。
2. 献血血液からの感染のリスクは核酸増幅検査の導入により著しく低下しているがゼロではなく、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」¹⁾に沿った感染症検査を行う。国内で献血由来の輸血を受ける患者数は年間100万人前後であり、そのうち10人前後が輸血によってHBVに感染する。HCVおよびHIVに関しては、数年に1件の感染が報告されている²⁾。

【文献】

- 1) 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5anzen2a.html>
- 2) 「輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例-2013年-」
http://www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/iyakuhin_yuketuj1410-139_141117.pdf

1 1. 新生児のフォローアップ

【要約】

1. 胎児輸血が行われた新生児には、出生後に血液検査にて貧血のチェックを行う。そのほか、必要な検査項目は原疾患により考慮する。
2. 胎児輸血が行われた新生児に対する感染症検査は、最終の輸血後 3 か月をめどに肝機能検査と HB 核酸増幅検査, HCV コア抗原検査を行う。また HIV についても同意のもと、抗体検査を行うことが望ましい。
3. 胎児輸血が行われた新生児では長期的な神経学的フォローアップを行う。3~6 歳までのフォローアップが望ましい。
4. 新生児の診療録に胎児輸血実施の記録をする。輸血後に副作用あるいは合併症が生じた際の遡及調査に役立てるため、輸血した血液の保存（日本赤十字社血液センターにて 20 年間保存される）とともに、新生児血もしくは臍帯血を 2 年間凍結保存する。診療録とは別に血液製剤管理簿を作成し、少なくとも 20 年間保管する。

【解説】

1. 母児間血液型不適合による胎児貧血に対する胎児輸血では、骨髄抑制が生じることがあり、半数例で出生後に輸血が必要なことがある。またこの場合、出生後に交換輸血を要する場合もある。新生児のヘマトクリット（Ht）が正常に近い場合は必ずしも必要ではない。
2. 胎児輸血が行われた新生児では、献血血液からの感染の可能性をチェックするために上記項目の検査を行う¹⁾。
3. 母児間血液型不適合による胎児貧血に対する胎児輸血例では、重篤な発達障害や脳性麻痺、あるいはその両方の発生頻度が高いことが知られている。特に重症な胎児水腫例ではその頻度が増す。母児間血液型不適合による胎児貧血で胎児輸血を施行された 291 人の中央値 8.2 歳（2~17 歳）の神経学的予後を調査した報告では脳性麻痺を 2.1%、重症神経発達障害を 3.1%に、難聴、脳性麻痺、重度発達障害を総合すると 4.8%に認めた。特に重症の胎児水腫は神経発達障害に関連した²⁾。パルボウイルス B19 感染による胎児貧血に対する胎児輸血例でも発達障害のリスクがあることから、新生児のフォローアップを行う。パルボウイルス B19 感染そのものが発達障害のリスクとなることは少ない³⁾。
4. 血液・記録の保存については以下を推奨する。
 - 1) 輸血した血液の保存
輸血後に副作用あるいは合併症が生じた際の遡及調査に役立てるため、輸血した血液を分離剤入りのスピッツに採取し、遠心して血清と血球成分に分離した後、スピッツごと少なくとも 20 年間凍結保存する¹⁾。通常、日本赤十字社血液センターに

て行われる。

2) 胎児輸血を実施した新生児の血液の保存

輸血後に副作用あるいは合併症が生じた際、遡及調査に役立てるため、家族の同意を得て、新生児ないし臍帯血を、上記の輸血した血液と同様の方法で少なくとも 2 年間凍結保存する⁴⁾。

3) 血液製剤に関する記録の保管管理

将来、輸血用血液の使用により患児へのウイルス感染などの恐れが生じた場合に対処するため、診療録とは別に血液製剤管理簿を作成し、少なくとも 20 年間保管する⁴⁾。

【文献】

1) 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」

<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5anzen2a.html>

2) Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. : Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol 2012;206:141-8

3) Gebb J, Dar P, Rosner M, et al. : Long-term neurologic outcomes after common fetal interventions. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:527. e1-9

4) 日本未熟児新生児学会薬事委員会「新生児の輸血問題小委員会」新生児輸血に用いる院内採血した血液の適正な製造体制・順守基準 日本未熟児新生児学会薬事委員会「新生児の輸血問題小委員会」からの提言. 日未熟児新生児会誌 2011;23:114-9

1 2. 実施体制

【要約】

1. 実施施設は以下の4つの条件をすべて満たす病院であること
 - 1) 緊急帝王切開に対応できる設備ならびにNICUを有している
 - 2) 麻酔科医および新生児科医の協力が得られる
 - 3) 診療録において母体輸血と胎児輸血を識別できる
 - 4) 倫理委員会が設置されており、審査が必要なときは事前に倫理委員会を開催する
2. 以下の2つの条件の両者を満たす医師が実施すること
 - 1) 日本周産期・新生児医学会専門医または指導医である、またはそれに相当する胎児貧血の診療経験を有する
 - 2) 胎児採血、胎児輸血の経験がある(1.を満たすが2.を満たさないときは胎児採血、胎児輸血の豊富な経験がある指導医の監督下で実施する)

【解説】

輸血に関連する医療事故を防ぐために、母体と胎児の血液型、輸血の実施やその内容について明確に区別することが必要である。母体と胎児の医療情報を区別するために、胎児の診療録が望まれる。

Ⅲ. 胎児輸血実施マニュアル作成ワーキンググループ委員一覧

委員長

左合 治彦^{*1} (国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター センター長)

委員

村越 毅^{*1} (聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター 産科・周産期科)

室月 淳^{*1} (宮城県立こども病院 産婦人科)

村田 将春^{*1} (福岡大学病院 総合周産期母子医療センター)

与田 仁志^{*1} (東邦大学医療センター大森病院 新生児科)

梶原 道子^{*2} (東京医科歯科大学医学部附属病院)

オブザーバー

北澤 淳一^{*2}

(日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会 小児輸血ガイドライン検討タスクフォース)

小澤 克典^{*1} (国立成育医療研究センター 胎児診療科)

*1：日本周産期・新生児医学会

*2：日本輸血・細胞治療学会

【利益相反状態について】

今回の実施マニュアル作成に関連して、ワーキンググループ全員について開示すべき利益相反状態はありません。

IV. 協力学会一覧

日本胎児治療学会

日本輸血・細胞治療学会

日本新生児成育医学会

日本産科婦人科学会

日本小児科学会

日本産婦人科・新生児血液学会