

Accidental Anti-D Immunoglobulin Injection to RhD Antigen-positive Newborn

Yusei MOTONAGA¹⁾, Atsushi ISHII²⁾, Hiroaki YODOGAWA¹⁾,
Ryo NAKANO¹⁾, Yasuhiro ONDA¹⁾, Toshikazu NIIMI¹⁾,
Tatsuki MIYAMOTO¹⁾, Takashi SETOUE¹⁾, Eiji OHTA¹⁾,
Shinichi HIROSE^{1), 2)}

¹⁾ Department of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

Rhesus isoimmunization is an important cause of fetal hemolytic disease. In cases in which the mother does not possess anti-RhD antibodies, she should receive anti-D immunoglobulin (RhIg) for the purpose of preventing fetal rhesus isoimmunization. However, RhIg administration to RhD antigen-positive individuals is contraindicated. We report two cases of accidental injection of anti-D immunoglobulin to the newborn. In Case 1, the mother was a maternal hepatitis B virus carrier. Therefore, the child needed an injection of HB immunoglobulin to prevent mother-to-child transmission after birth. However, the drug was replaced and incorrectly injected at that time. At our hospital, he was diagnosed with hyperbilirubinemia and treated with phototherapy at 2 days old. He had no anemia. In Case 2, a vial of an anti-D immunoglobulin intended for a Rh (D) negative mother was incorrectly administered to the newborn. After hospitalization, severe hyperbilirubinemia or anemia did not appear. If RhIg is mistakenly administered to a RhD antigen-positive newborn, there is concern that hemolytic disease could progress. In these two cases, remarkable hemolysis findings were not observed. Consider the change in blood levels after an administration of RhIg, patients require hospitalized management for at least one week and a follow-up at one month to confirm the severity of anemia.

Key words : hemolytic disease, Rh (D), anti-D immunoglobulin, alloimmunization, vaccination, medical accident

抗D人免疫グロブリン製剤を誤投与された RhD 陽性新生児 2 例の経過

元永 裕生¹⁾ 石井 敦士²⁾ 淀川 弘章¹⁾
中野 亮¹⁾ 音田 泰裕¹⁾ 新居見俊和¹⁾
宮本 辰樹¹⁾ 瀬戸上貴資¹⁾ 太田 栄治¹⁾
廣瀬 伸一^{1), 2)}

¹⁾ 福岡大学総合周産期母子医療センター新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨 : RhD 不適合妊娠は新生児溶血性疾患の原因となるため, RhD 陰性 (Rh マイナス) の母体が抗 RhD 抗体陰性であれば母体感作予防を目的として抗D人免疫グロブリン製剤 (RhIg) を母体に投与する. 当然, RhD 陽性 (Rh プラス) 者に対する RhIg 投与は禁忌であるが, 今回は RhIg を誤って投与された Rh プラス新生児の 2 例を経験したので報告する. 症例 1 は, 母体が B 型肝炎 (HB) ウイルスキャリアであ

り、母子感染予防の HB 免疫グロブリンと誤って RhIg を Rh プラスの児に投与された。日齢 1 に当院へ紹介入院となり、日齢 2 に黄疸に対する光線療法を要したが、経過中に貧血はみられなかった。症例 2 は、産後の母体に投与予定の RhIg を Rh プラスの児に誤って投与された。日齢 1 に当院へ紹介入院となったが、治療を要する黄疸や貧血は出現しなかった。RhIg を Rh プラス新生児に誤投与した場合には、新生児溶血性疾患の発症が危惧されるが、今回の 2 症例のいずれにも重症な溶血所見はみられなかった。しかし、RhIg 投与後の血中濃度推移を考慮すれば、RhIg を誤投与された新生児に対しては少なくとも 1 週間の入院管理を行い、1 か月健診時は必ず貧血の程度を確認すべきと考える。

キーワード：溶血性疾患，Rh (D) 抗原，抗 D 人免疫グロブリン，血液型不適合，予防接種，医療事故

緒 言

抗 D 人免疫グロブリン製剤 (RhIg) は、RhD 不適合妊娠の際に母体での抗 RhD 抗体の産生を予防するため投与される。母体に流入した RhD 陽性 (Rh プラス) 赤血球を破壊することで効果を発するが、Rh プラス者への投与は重症な溶血を引き起こす可能性が示唆されている。しかしながら、過去には Rh プラスの新生児への RhIg 誤投与の報告例が散見される。今回、RhIg を誤投与され当院へ新生児搬送された 2 例を経験したので報告する。

症例 1：日齢 1 の男児

母体は 29 歳の初産婦 (0 経妊 0 経産)。血液型は O 型 Rh プラスであり、B 型肝炎 (HB) ウイルスキャリアであった。自然妊娠成立後より近医産科で妊婦管理され、妊娠 40 週 1 日に正常経陰分娩で男児を出産した。児は体重 3,890g、身長 53cm、Apgar スコア 9 点 (1 分)・10 点 (5 分) であった。児の血液型は O 型 Rh プラスであった。呼吸状態は安定しており、バイタルサインに異常はみられなかった。日齢 1 に HB ウイルス母子感染予防の目的で HB ワクチンと抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) の投与予定であったが、HB ワクチンを接種後に HBIG と間違えて RhIg 250 μ g (2 ml) を両側大腿外側へ筋肉注射された。直ちに誤投与に気づかれて同日に当院へ新生児搬送された。入院時の血液検査で直接クームス試験は陽性であり、解離試験を行い抗 D 抗体が証明された。総ビリルビン (T-Bil) 5.2mg/dL、ヘモグロビン (Hb) 18.7g/dL であったが、日齢 2 には T-Bil 11.4mg/dL (光線療法基準 12mg/dL) となった (図 1)。溶血の影響を考慮して光線療法を開始し、日齢 4 に T-Bil 12.2mg/dL (光線療法基準 16mg/dL) と光線療法基準値を大幅に下回ったため光線療法を終了した。以降も T-Bil の再上昇はなく貧血もみられなかったため、日齢 22

に退院となった。尚、HB ウイルス母子感染予防ガイドラインに従い、日齢 2 に HBIG を投与し、退院後は 1 か月と 6 か月に HB ワクチンを投与した。生後 1 か月以降も治療を要する貧血の進行はみられず、生後 8 か月で外来フォローアップを終了した。

症例 2：日齢 1 の女児

母体は 35 歳の経産婦 (2 経妊 1 経産)。血液型は AB 型 RhD 陰性 (Rh マイナス) であった。第 1 子を妊娠した際に、妊娠 28 週と産後に RhIg を投与された。今回、自然妊娠成立後より近医産科で妊娠管理され、母体の抗 RhD 抗体陰性を確認後、妊娠 28 週に母体へ RhIg を投与された。妊娠 37 週 3 日に予定帝王切開にて女児を出産した。児は、体重 2,590g、身長 45.5cm で、Apgar スコア 9 点 (1 分)・10 点 (5 分) であった。血液型は B 型 Rh プラスであった。呼吸状態は安定しており、他のバイタルサインに異常はみられなかった。産後の母体への RhIg 投与を予定されていたが、日齢 1 に RhIg 250 μ g (2 ml) を児の左上肢に皮下注射された。直ちに誤投与に気づかれ、同日に当院へ新生児搬送された。入院時の血液検査では、本児に関しても直接クームス試験は陽性、解離試験で抗 D 抗体を検出した。Hb 値 17.0g/dL、T-Bil 値 5.3mg/dL であった (図 2)。T-Bil 値は、日齢 6 の 14.2mg/dL (光線療法基準 19.5mg/dL) を最高値として自然低下し光線療法は要さなかった。Hb 値も日齢 12 に 10.9mg/dL であり、溶血の影響はないと判断して同日に退院とした。日齢 21 に皮膚黄染の増強に気づかれて外来受診したが、T-Bil 7.5mg/dL、Hb 11.4g/dL であった。以降も貧血の進行なく経過し、生後 3 か月まで外来フォローアップを行った。

考 察

今回の 2 症例は、本来母体に投与すべき RhIg を誤投与された新生児であった。当然、Rh プラス新生児への

CASE 1

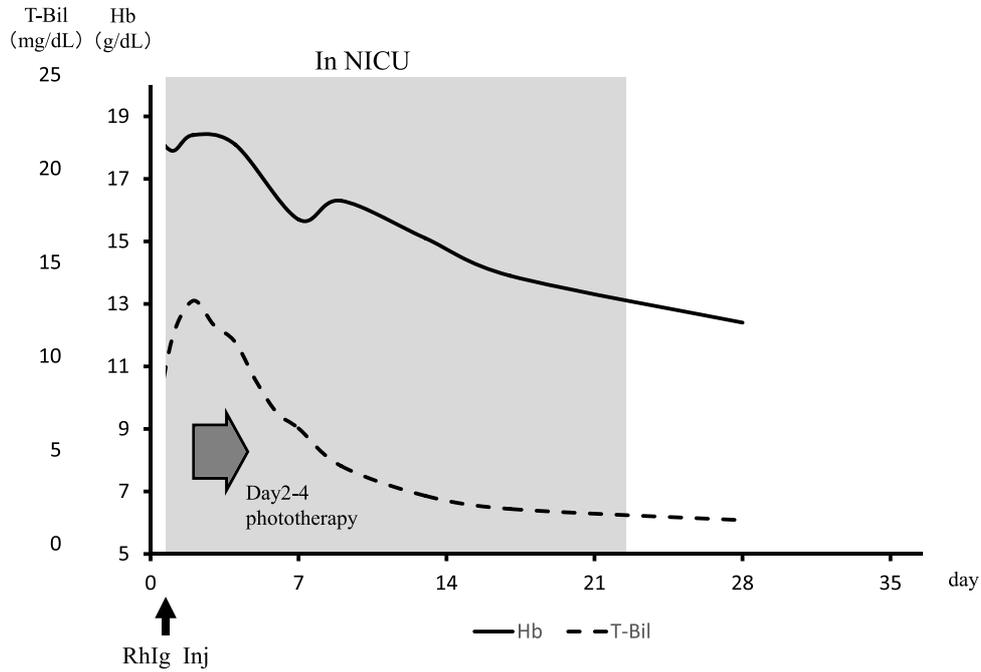


図1 症例1のHbとT-Bilの推移
 ・実線はHb, 破線はT-Bilである.
 ・Hbは日齢1に最大で18.7g/ml, 日齢29に12.4g/dLまで低下した.
 ・T-Bilは日齢3に最大で13.5mg/dL, 日齢29に1.8mg/dLまで低下した.

CASE 2

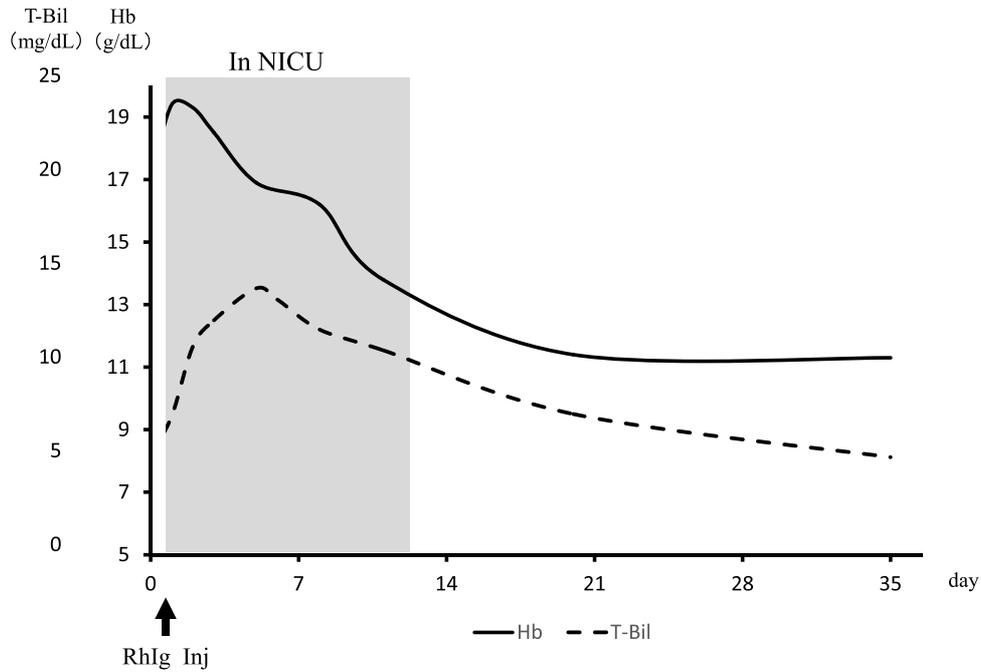


図2 症例2のHbとT-Bilの推移
 ・実線はHb, 破線はT-Bilである.
 ・Hbは日齢2に最大で19.4g/ml, 日齢36に11.3g/dLまで低下した.
 ・T-Bilは日齢6に最大で14.2mg/dL, 日齢36に5.2mg/dLまで低下した.

RhIg 投与は禁忌であり、誤投与された症例報告も数少ないため、このような新生児の管理に関する明確な指針は存在しない。しかしながら、症例報告は日本国内のみならず世界的にも散見されているため、医療者はその臨床経過を念頭に置く必要がある。本報告では、既報告と薬剤動態を元に、誤投与後の安全性が期待できる期間について検討した。

Rh プラス児へ直接誤投与した症例報告は数少なく、2001年の田中ら¹⁾の報告以降は、本邦と海外での報告はない。田中らは自験例と海外例を合わせた7症例を検討し、すべてが軽症な黄疸や貧血をきたしたのみで重症例はなかったとしている。また、Smith ら²⁾は、RhIg を投与した後、血中濃度が2～6日後（筋肉注射では2～4日、皮下注射では4～6日）に最高値に達し、その後は徐々に低下して半減期は22日程度であったと報告している。たとえ健常児であったとしても生理的黄疸を超えて光線治療を要することもあることから、RhIg を誤投与された児であれば黄疸のリスクがさらに高まることが考えられる。その為、生後1週間は黄疸や貧血などの重篤な副作用が出現しないか、入院の上で経過観察が必要と考えた。また、田中らは RhIg を誤投与された児の直接クームス試験が生後106日で陰性化したと報告しており、RhIg の血中消失までに3か月以上を要することが示唆された。しかしながら、半減期を過ぎた時期に重篤な貧血を起こす可能性は極めて低く、生後1か月時点における貧血の程度を把握しておくことが最も重要であると思われる。実際に今回の2症例や過去の報告例において、生後1か月以降に治療を要する程の貧血を発症した例はなかった。

医療事故を分析する上で、しばしば「Pm-SHELL」モデルが使用される³⁾。事故の要因には P: Patient(患者の症状・病態), m: management (組織の管理体制), S: software (マニュアルや教育), H: hardware (機器の設定や配置), E: envirement (作業環境), L: liveware (本人), L: liveware (同僚と周囲の人) などがあると定義し、多角的に評価する手法である。症例1では HBIG

と RhIg の薬剤取り間違い、症例2では Rh マイナス母体と Rh プラス新生児の取り間違いであるが、① Rh 不適合という稀な疾患であったこと (P 要因), ② 患者の確認や薬品確認のダブルチェックが不十分な可能性があること (m, L 要因), ③ 病院でのマニュアル、看護師への指示する体制が不十分な可能性があること (S 要因), ④ 薬品名が似ていたことや、薬剤の保管場所の管理が不十分な可能性があること (H, E 要因) などが挙げられる。対応策としては、薬剤の保管場所の変更やダブルチェック徹底、PDA (personal data assistance) 認証の導入が考慮される。また Rh 不適合という多くはない疾患に対して、各医療スタッフの知識確認が望ましく、マニュアルの作成や教育の設置も手段の一つである。

医療事故は、医療に携わる私たちの重要課題の一つである。ヒューマンエラーによる可能性が高く、無くすることが不可能であることから、常に私たちは検証と対策を続けていかなければならない。RhD 陽性新生児に抗 D 人免疫グロブリン製剤が誤投与された場合には、新生児に対して最低1週間程度の入院管理及び最低生後1か月までの血液検査を含めた外来管理を実施すべきと考える。また、この時期を過ぎれば、その後の副作用が問題になる可能性は極めて低いことを十分に説明して家族の不安を解消することも重要と考える。

文 献

- 1) 田中 光臣・他: 抗D免疫グロブリンを誤って Rh (D) 陽性新生児に投与した1症例, 日本新生児学会雑誌 37(1): 65-68, 2001.
- 2) Smith, G. N. et al.: Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. Lancet 1: 1208-1212, 1972.
- 3) 河野 龍太郎: 医療におけるヒューマンエラー第2版, 2004.

(令和 2. 4. 10受付, 令和 2. 5. 27受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」