

診 療

骨髓異形成症候群合併妊娠の1例

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

岡田 正子 高橋健太郎 栗岡 裕子 北尾 學

A Case of Pregnancy Complicated with Myelodysplastic Syndrome

Masako OKADA, Kentaro TAKAHASHI, Hiroko KURIOKA and Manabu KITAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University, Shimane

Key words: Myelodysplastic syndrome (MDS) • Perinatal care • Blood transfusion

緒 言

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome 以下 MDS) は、複雑な病像を呈する一つの症候群であり、ヘテロな疾患から構成されていると考えられている。その病態は、不応性血球減少、無効造血、異形成的な血球形態異常を呈し、予後不良な後天的血液疾患である¹⁾。

従来より、再生不良性貧血や白血病、特発性血小板減少症合併妊娠の報告は多くみられるが、MDS 合併妊娠例の報告は少ない。今回、我々は厳重な周産期管理により、無事に帝王切開術にて生児を得た MDS 合併妊娠の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：25歳，主婦。

主訴：続発性無月経。

現病歴：平成2年，第1子妊娠時から重度の貧血を認めていたため，分娩後より当院内科にて精査を受け，平成4年9月にMDSと診断された。以後，内科外来でfollow upと，フォリアミン®とビタメジン®の処方を受けていたが，日常生活に強い制限はなかった。平成6年9月1日より6日間を最終月経として以後，続発性無月経となり，平成6年11月8日当科を受診。妊娠9週5日と診断し，本人の拳児希望が強く，内科と相談のうえ，赤血球 $160 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb. 6.4g/dl，血小板 $4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり，全身状態が比較的安定しているという判断から妊娠継続とした。以後，当科外来に

て定期的な妊婦検診を施行し，白血球減少に対しては感染徴候が出現した場合には抗生物質投与を施行し，また貧血が進行し，末梢血検査にてHb. 5.0g/dl以下になり母体の全身状態が悪化する場合には輸血療法を施行し，血小板減少に対しては $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上であれば止血困難な出血症状が出現しない限り血小板輸血は施行しない方針²⁾とした。

妊娠分娩歴：1経妊1経産。

既往歴：7歳 虫垂炎，22歳 MDS。

家族歴：特記事項なし。

免疫血清学的所見：direct Coombs 陰性，indirect Coombs 陰性，抗ENA抗体陰性，抗DNA抗体陰性，抗血小板抗体陰性，LE細胞陰性，寒冷凝集反応陰性，抗サイクログロブリン抗体陰性，抗マイクログローム抗体陰性，抗ミトコンドリア抗体陰性。

血液特殊検査：Ham test 陰性，Sugar water test 陰性，末梢血液像で軽度網状赤血球の増加を認める。

染色体：46XX。

妊娠・分娩経過：図1に妊娠経過中における血液所見の推移を示す。外来での経過観察中，妊娠初期には末梢血検査にて白血球 $3.0 \sim 3.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，赤血球 $280 \sim 320 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb. 6.0~7.0g/dl，血小板 $5.0 \sim 5.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と，汎血球減少は認められるものの，著明な貧血症状もなく比較的安定していた。しかし，平成6年12月27日（妊娠16週6

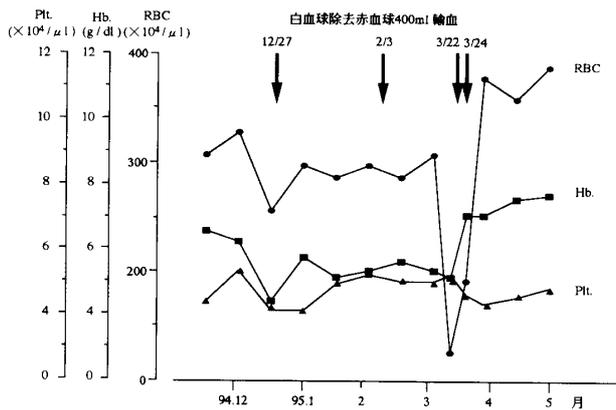


図1 症例の妊娠経過中の末梢血値の推移と治療経過

日), 前日の末梢血検査にて赤血球 $251 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 4.3g/dl と貧血が進行し, 全身倦怠感が出現するようになったため白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) を輸血した. その後一旦は全身状態は改善したものの, 再度貧血が進行するため, 平成7年2月3日 (妊娠22週2日) 再度白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) を輸血した. その間の胎児発育は週数相当で, とくに異常は認められなかった.

平成7年3月17日 (妊娠28週2日), 大量の異常性器出血を認めたため, 当科を緊急受診した. 子宮頸部びらん面からの出血と診断し, 即日入院となった. びらん面からの出血は圧迫にて止血し, 子宮頸部細胞診では, class IIIa であった. 入院時の採血検査にて白血球 $3.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, 赤血球 $120 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 5.0g/dl, 血小板 $5.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明な血小板減少は認められなかったが, 貧血が進行するため, 平成7年3月22日と3月24日に各々白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) を輸血した. 輸血後は赤血球 $186 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 6.9g/dl と回復し, 子宮頸部びらん面からの出血も止血したため, 3月28日に一旦退院とし, 以後外来にて経過観察とした.

平成7年4月3日 (妊娠30週5日), 外来にて子宮頸部細胞診の再検査を施行したところ, 子宮頸部びらん面からの易出血性は認めたものの, 止血可能であり, 結果は class II であった. 以後2週間ごとの妊婦検診を施行し, 児の発育も良好であった.

平成7年5月17日 (妊娠36週6日) に, 周産期管理目的にて当科に入院となった. 5月24日 (妊娠37週6日), 赤血球 $160 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 6.6g/dl, 血小板 $4.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり, 凝固系検査では, PT 11.1sec, APTT 26.5sec, Fib 361mg/dl, FDP 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 出血時間は4分15秒であった. 産婦人科, 内科, 麻酔科の三者で協議し, 分娩時に子宮復古不全や創面からの大量の出血が起こりうることを, 外科的な処置が必要となる場合に現在の血小板数では止血困難であることを考慮し, 輸血により母体の貧血状態と血小板数を改善してから5月31日 (妊娠38週6日) 午後1時30分からの帝王切開術を施行することとした.

5月26日, 5月30日にまず, 各々白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) を輸血した. 輸血後貧血は改善をみせた. 5月31日, 手術前の2時間の時点で白血球除去血小板10単位 (放射線照射済み) を輸血し, 血小板を $6.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ とした段階で帝王切開術を開始した. 麻酔法は, 脊髄血腫の可能性もあるため, 脊髄麻酔を避けて, 全身麻酔で行った. 術中にも白血球除去血小板10単位 (放射線照射済み) を輸血しながら帝王切開術をすすめ, 2,550g の女児を無事娩出した. アプガールスコアは1分後8点, 5分後9点であった. 術中の出血は羊水を含めて1,520ml であったが, 出血傾向は認められず, 術中の全身状態も安定しており, 無事に手術を終了した. なお, 今後の妊娠について, 母体の健康状態に与える影響を産婦人科医と内科医とによる十分な説明の後, 患者と患者の家族の了解を得たので両側卵管結紮術を施行した.

術直後の検査では, 赤血球 $216 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 8.1g/dl, 血小板 $7.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明な貧血や血小板減少は認められなかったが, 術後の出血と貧血防止のために, 帰室後より白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) と白血球除去血小板15単位 (放射線照射済み) を輸血した. 術後1日目 (6月1日) の検査では, 赤血球 $233 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb. 7.9g/dl, 血小板 $6.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と安定しており, 術後の創面と全身状態の早期回復を目的に白血球除去赤血球400ml (放射線照射済み) を輸血した. 術後2日目においては, 創傷治癒に障害となるような貧血や

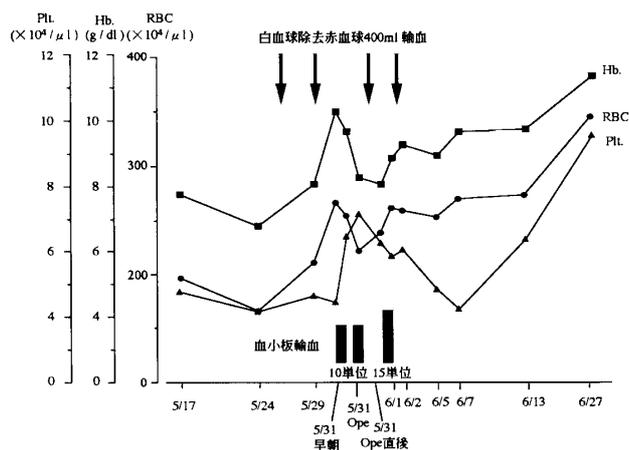


図2 症例の入院後の末梢血値の推移と治療経過

著明な血小板の減少は認められず、全身状態も安定していたため、以後輸血は行わなかった。

術後輸血による合併症や、創面のトラブルもなく、術後2日目からは歩行を開始し、4日目からは、直接授乳を開始することができた。子宮復古状態も良好で、出血傾向や輸血後の移植片対宿主病 (Graft-Versus-Host Disease: GVHD) を思わせるような症状や検査値も認められず、術後14日目に母児揃って、無事軽快退院することができた。

退院後の経過は良好で、全身倦怠感も認められず、輸血を施行することもなく現在に至っている (図2)。

考 察

MDSは骨髄の異形成像と無効造血により各種細胞の形態異常が認められ¹⁾、その結果として末梢血液では汎血球減少という臨床像を呈する。MDSはあらゆる治療に難反応性であり、慢性に経過し、通常頻回の輸血を必要とする。慢性の貧血では赤血球内の2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)の増加による細胞内pHの低下のため、酸素解離曲線が右にシフトし、組織での酸素放出は増加する。その結果、Hb.が10g/dlまでは、組織での酸素放出は正常とほぼ同等であり、Hb.が6g/dlでも正常の酸素解離曲線を示す9g/dlのヒトと同量の酸素を放出することになる。ただ、この場合血中の予備酸素はなくなっており、心臓の1回拍出量、心拍数は増加傾向にあり、心肺への負担を考慮し、Hb.が6~7g/dl前後の時点で輸血す

るのが原則であるとされている²⁾。また、頻回の輸血が必要なので、副作用を防ぐためにも原則として白血球除去赤血球を輸血する²⁾。今回の場合もすべて白血球除去赤血球を利用し、輸血後GVHDを避ける目的でさらに放射線照射を加えた。

MDSにおいては、慢性に経過している場合は、血小板減少に対しては、皮下出血以外の出血症状がなく、血小板数が $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上あれば原則として輸血はしない²⁾。しかしながら、外科的治療を行う場合には $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ が手術可能な最低限であるといわれており、さらに術後数日間は $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上が望ましいとされている^{2,3)}。血小板についても輸血後GVHDを避けるために、放射線照射を加え、血小板輸血用の白血球除去フィルターを使用して輸注する³⁾⁻⁵⁾。濃厚血小板10単位の輸血では、輸注された血小板の約3分の1は脾臓に取り込まれるため、血小板数は $3 \sim 5 \times 10^4/\mu\text{l}$ の増加を期待する²⁾。

本症合併妊婦の取り扱い、管理にあたっては再生不良性貧血合併妊娠とその臨床症状が類似するため、同様に貧血の治療、感染予防と出血対策が重要な要素であると考えられた。

まず貧血治療について、貧血が高度になると早産傾向が認められたという報告があり⁶⁾、この予防のためにも外来観察中から貧血に対して積極的に輸血を実施した。また、前回も帝王切開分娩であること、また分娩にあたって多量の出血が考えられ、十分な輸血の準備の必要があることから、あらかじめ予定帝王切開術とし、計画的な輸血を施行したため術前後に重篤な貧血を避けることができた。

出血対策では、外来観察中より血小板数は $4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後であったが、出血時間も4分30秒とやや延長はしていたものの出血傾向は認められなかったため、血小板輸血は実施しなかった。術前の検査では抗血小板IgG抗体を測定したが、陰性であった。帝王切開術施行に向けて血小板数は $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上であることを期待し、手術前2時間までに放射線照射を加えた血小板10単位を輸血した。輸血後1時間で血小板数は $4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $6.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ に増加し、補正血小板増加数(CPI)^{3,4)}

は17,000/ μ lであったため血小板輸血は有効であることを確認し、帝王切開術を開始した。さらに、手術による出血病巣で血小板が素早く消費され、また投与薬物により血小板寿命が短縮されている可能性も考えられるため、術中にも白血球除去血小板10単位（放射線照射済み）を輸血した。手術直後の血小板数は 7.0×10^4 / μ lであったが、術中の出血量は羊水を含めた量であるが1,520mlと多く、また、術後の血小板の消費を考え創面からの出血を予防するために帰室後にさらに白血球除去血小板15単位（放射線照射済み）を輸血した。

白血球減少に対しては感染の予防に留意し、感染症を起こした場合でも抗生物質で対処し、原則として輸血は施行しない²⁾。したがって、今回においても術後7日間の抗生物質投与で対処し、重症感染症は回避可能であった。

再生不良性貧血合併妊娠においては、その重症度に応じ、妊娠中の管理は大きく異なり、妊娠初期の急性発症例や重症例では中絶を施行せざるを得ず、一方妊娠を許可した場合においても貧血、出血、感染に対する治療による改善の成功の可否が妊娠継続可能か否かの判断の鍵となる⁷⁾。

また、再生不良性貧血合併妊娠における分娩方法は産科的適応がない限り、自然経膈分娩を待つべきであるとする考え方もあるが⁸⁾、子宮復古不全や切開創からの出血も起こりやすいことは必至であり、今回も、今後も頻回の輸血治療が必要となる可能性のある患者に対し、GVHDを可能な限り回避するための十分な前処置を加えた赤血球、血小板の用意が容易ではなかったことを考慮すると、緊急な準備が不可能であることもありうるため、やはり計画的帝王切開が最良と考える。

1982年 French-American-British グループにより MDS が提唱されて以来、この疾患概念は定着しつつあるが大多数は50歳以上の高齢者であり⁹⁾、本症例のように生殖年齢期の女性では稀で、妊娠合併例については報告数も少なく^{10)~13)}、妊娠が本症候群に、また本症候群が妊娠に与える影響やその妊娠分娩管理に関する取り扱いについては、系統だった見解はない。

今回の一連の経過を考察し、本症候群が基本的

には再生不良性貧血合併妊娠とその臨床症状が類似するため留意すべきポイントは同じであると結論された。再生不良性貧血合併妊娠では本邦でも骨髓移植による妊娠、分娩の報告もあり¹⁴⁾、その治療に期待が寄せられている。しかし、本症候群はあらゆる治療に抵抗することから、対症療法中心の管理が重要で、分娩時の避けられない出血に対しては、輸血療法が唯一の治療法であると思われる。

文 献

1. 平井久丸. 骨髓異形成症候群. 内科 1992;69:1963-1966
2. 鈴木洋司. 再生不良性貧血, 不応性貧血. Medical Practice 1992;9:288-291
3. 森島泰男. 血小板輸血の適応とその問題点. Medical Practice 1991;8:119-122
4. 品田章二. 血液製剤の適性使用. 血小板製剤. 治療 1992;74:1011-1015
5. 寮 隆吉, 後藤充康, 高田雅美. 血小板製剤・新鮮凍結血漿の使い方. Medical Practice 1994;11:117-121
6. 鈴木正彦. 妊婦貧血に対する考え方. 産婦人科の実際 1992;41:1317-1325
7. 飯岡秀晃, 一條元彦. 再生不良性貧血合併妊婦の管理. 産婦人科の実際 1994;43:1029-1032
8. 吉田啓治. 再生不良性貧血. 産婦人科の実際 1992;41:1353-1357
9. 柴田耕三, 大久保雅史, 塩谷千恵子, 田中 孝, 竹辺修二, 田中智之, 月野隆一, 小池通夫. 再生不良性貧血と診断後 Myelodysplastic syndrome (MDS) を経て急性骨髄性白血病に移行した1小児例. 小児科臨床 1992;45:2239-2243
10. Furukawa Y, Enomoto M, Sato Y, Yoshida M, Sakamoto S, Miura Y. Myelodysplastic syndrome in pregnancy with haematological improvement following delivery. Acta Haematol Jpn 1988;51:76-80
11. Boulwood J, Rack K, Buckle VJ, Kelly S, Madden J, Oscier DG, Wainscoat JS. Heterozygous deletion of FMS in a patient with the 5q-syndrome. Br J Haematol 1990;76:310-311
12. Siddiqui T, Eifenbein GJ, Noyes WD, Moreb JS, Oblon D, Weiner RS. Myelodysplastic syndromes presenting in pregnancy. Cancer 1990;66:377-381
13. Paglica A, Mufti GJ, Fenaux P, Silva C, Samarasinghe I. Myelodysplastic syndromes during pregnancy (letter). Euro J Haematol 1991;47:310-312
14. 中谷宏行, 住吉道興, 星合 昊, 野田起一郎. 骨髓移植後婦人の妊娠分娩経験. 日産婦誌 1993;45:1143-1146

(No. 7743 平8・2・2受付)